

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Las bacterias GRAM negativas y su influencia en la cicatrización de  
úlceras de pie diabético**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Javier Hernández Toledo**

Directores

Esther A. García Morales  
José Luis Lázaro Martínez

**Madrid, 2014**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y  
PODOLOGÍA

---

**LAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS Y SU INFLUENCIA  
EN LA CICATRIZACIÓN DE ÚLCERAS DE PIE  
DIABÉTICO**

---

TESIS DOCTORAL

Javier Hernández Toledo

Directores:

Prof<sup>a</sup>. Dra. Esther A. García Morales

Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez

Madrid, 2013

A mi familia...Gracias

# Agradecimientos

---

A mis tutores **Dr. José Luis Lázaró Martínez** y **Dra. Esther A. García Morales**, por la oportunidad de realizar esta investigación, su orientación y su ayuda.

Muy especialmente a mi maestro y amigo **Profesor D. Rafael San Martín Espinel** por su inquebrantable apoyo y confianza.

A la **Clínica Universitaria de Podología**, institución esencial en mi desarrollo profesional.

Al personal del **Departamento de Microbiología I** de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por su orientación en el desarrollo de los aspectos microbiológicos.

A todo el personal de la **Biblioteca** de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, por su orientación en la realización de la búsqueda bibliográfica.

A **Paloma, Olivia, Inma y D. Carlos** por sus sugerencias y puntos de vista alternativos que han contribuido a enriquecer este trabajo.

A mis “**amigos viajeros**”: **Pedro, Francisco, Andrea, Patricia y Consu**, por tantos buenos momentos, tantas carcajadas; por su apoyo constante y comprensión, así como por brindarme la oportunidad de tener su amistad. Mil gracias.

Y por supuesto, a todos los **pacientes** diabéticos que colaboraron en esta investigación. Ellos son el germen de la misma, sin el cual no habría crecido y florecido.

*“La victoria pertenece al más perseverante”*

*(Napoleón I)*

# ÍNDICE

---

<b>RESUMEN</b>	Pág. 8
<b>THESIS SUMMARY</b>	Pág. 10
<b>1. INTRODUCCIÓN:</b>	Pág. 25
1.1. Reseña Histórica.	Pág. 25
1.2. Incidencia y Prevalencia.	Pág. 26
1.3. Costes.	Pág. 27
1.4. Clasificación etiológica de la diabetes <i>mellitus</i> .	Pág. 28
1.5. Factores de riesgo en la diabetes <i>mellitus</i> .	Pág. 31
1.6. Complicaciones de la diabetes <i>mellitus</i> .	Pág. 32
1.7. El Síndrome del Pie Diabético.	Pág. 39
1.8. La infección en el Pie Diabético.	Pág. 53
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	Pág. 87
<b>3. HIPÓTESIS</b>	Pág. 90
<b>4. OBJETIVOS</b>	Pág. 92
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS:</b>	Pág. 94
5.1. Tipo y duración del estudio.	Pág. 94
5.2. Población diana.	Pág. 94
5.3. Muestra.	Pág. 94
5.4. Criterios de inclusión.	Pág. 94
5.5. Criterios de exclusión.	Pág. 95
5.6. Métodos de recogida de la información.	Pág. 95
5.7. Variables del estudio.	Pág. 104
5.8. Características descriptivas de la muestra.	Pág. 107

5.9. Métodos estadísticos	Pág. 113
<b>6. RESULTADOS:</b>	Pág. 115
6.1. Variables demográficas.	Pág. 115
6.2. Variables clínicas y comorbilidad asociada.	Pág. 119
6.3. Variables sobre la úlcera de Pie Diabético.	Pág. 126
6.4. Variables microbiológicas.	Pág. 132
<b>7. DISCUSIÓN</b>	Pág. 142
<b>8. CONCLUSIONES</b>	Pág. 159
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	Pág. 161
<b>10. ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	Pág. 190
<b>11. ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b>	Pág. 192





## RESUMEN

---

### TÍTULO

Las bacterias *Gram* negativas y su influencia en la cicatrización de úlceras de Pie Diabético.

### INTRODUCCIÓN

La infección es una de las complicaciones más frecuentes en el Síndrome del Pie Diabético. Se trata de una complicación que, aparte de provocar enormes impactos sociales y abundantes gastos sanitarios, puede comprometer la viabilidad de la extremidad inferior afectada. En numerosas ocasiones, estas infecciones no son identificadas adecuadamente, ni de forma precoz la bacteria causante del proceso, por lo cual este retraso aumenta considerablemente el riesgo de fracaso del tratamiento.

La mayoría de las infecciones son causadas por bacterias *Gram* positivas; las bacterias *Gram* negativas se han asociado fundamentalmente con casos de infecciones profundas, graves y de carácter polimicrobiano, y por tanto, de peor pronóstico. Por este motivo, consideramos apropiado llevar a cabo investigaciones que contribuyan a facilitar un diagnóstico y un tratamiento precoz, y también que describan el comportamiento que adoptan las bacterias *Gram* negativas en estos procesos.

### OBJETIVOS

Analizar la microbiología de las infecciones en úlceras de Pie Diabético en base a las características clínicas y generales de los pacientes de la muestra de estudio; comparando las infecciones producidas por bacterias *Gram* positivas con las producidas por bacterias *Gram* negativas.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se diseñó un estudio observacional descriptivo, transversal y de carácter retrospectivo, con una muestra de 201 pacientes diabéticos ulcerados y con sospecha clínica de infección (determinada por la presencia de exudado purulento o de dos o más de los siguientes síntomas: dolor, rubor, calor, tumor, edema, linfangitis, olor fétido o presencia de gas en los tejidos) que acudieron a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid durante el periodo comprendido entre el mes de Enero de 2009 y el mes de Diciembre de 2010.

## **RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de bacteria aislada en el cultivo microbiológico (*Gram* positiva ó *Gram* negativa) en los niveles de glucemia y hemoglobina glicosilada, en los antecedentes de retinopatía diabética y en la profundidad de la úlcera determinada por las escala de Wagner y por la escala de Texas, así como en la sensibilidad a diferentes antibióticos y en la formación de infecciones polimicrobianas.

Independientemente del tipo de bacteria causante de la infección, la identificación precoz mediante cultivo microbiológico y la aplicación de un tratamiento estandarizado consistente en antibioterapia guiada por cultivo, desbridamiento quirúrgico y curas locales de la úlcera homogeneizó el pronóstico, anulando cualquier influencia negativa sobre la cicatrización y evitando diferencias estadísticamente significativas en el periodo de cicatrización de las úlceras según el tipo de bacteria.

## THESIS SUMMARY

---

### TITLE

*Gram-negative bacteria and their influence on the scarring of diabetic foot ulcers.*

### INTRODUCTION

Diabetes *mellitus* is currently considered one of the major global health problems. Comprises a series of common metabolic disorders which are characterized by the presence of hyperglycemia. Depending of the type of diabetes *mellitus*, hyperglycemia is due to a deficit in the secretion of the regulating hormone, the insulin, to a decrease in glucose biological demands or to an increase on its production. The metabolic disorder resulting from diabetes mellitus causes physiopatological changes in many organs and systems, resulting in significant complications that are a blight on the patient's quality of life.

The incidence and prevalence of this disease are annually being increased due to changes in lifestyle with high prevalence of physical inactivity and caloric intake in the diet. These changes affect equally to all geographic locations, but specially to North America and Europe. In 2025, the diabetic population will have increased from 171 million people to about 300 million people, with special emphasis on the age group above from 65 years-old. (1) Annually, diabetes mellitus contributes approximately to 18% of deaths in patients over 25 years-old. (2) In addition, health care costs derived from this disease are very high.

There are several types of diabetes *mellitus*: Type 1 (with insuline absolute deficit), Type 2 (with or without requirement of insuline) and other types due to some drugs, diseases, pancreatic changes, infections, or pregnancy. For all the types exist some risk factors, such as:

- ❖ Family history of diabetes *mellitus*.
- ❖ Obesity.
- ❖ Smoking backgrounds.
- ❖ Age above 45 years-old.
- ❖ Ethnicity (specially Hispanic and Asiatic)

Inadequate metabolic control with an ineffective treatment of diabetes *mellitus* predisposes the patient to suffer from complications of diabetic disease. These are divided into acute and chronic. Those of acute presentation are very fast and represent a seriously vital risk for the patient, for example, ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar state and hypoglycemia.

Those who are chronic are of slower presentation, due to the evolution of the disease, and generally do not involve life-threatening risks to the patient. Examples of this complications are diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, erectile dysfunction, peripheral vascular disease and the diabetic foot syndrome.

Diabetic foot syndrome is the most common complication of diabetes mellitus at the lower extremity. The World Health Organization defines it as "the syndrome in which converge diverse etiology complications: neuropathic, vascular and infectious derivated from diabetes mellitus and who predispose to have an ulcer." About 15% - 25% of diabetic patients will develop a foot ulcer during the suffering of their disease (3) and of these, more than half will suffer an infection in this ulcer. The prevalence of diabetic foot, according to several authors is between 2% and 10% (4)

The risk factors to have a diabetic ulcer have been identified since many years ago, including diabetic neuropathy, peripheral vascular disease, history of previous ulcers and male sex. The prognosis of scarring is directly related to diabetes *mellitus* evolution, glycemic levels, anemia, but also to the presence of an infection. (5)

Diabetic foot ulcers appear largely as a result of peripheral vascular disease and diabetic neuropathy, so we can find both, ischaemic ulcers, neuropathic ulcers as well as a combination of both of them. It's very important to attend the type of tissue of the ulcer bed and edges, the depth according to Wagner scale and University of Texas scale, the exudate levels and the global appearance to make an adequate diagnosis to allow to prescribe the most effective treatment (such as local wound care, temporary off-loading, surgical debridement, antibiotic drugs, negative pressure therapy, etc.).

One of the most important complications of the diabetic foot is the **infection**, and is responsible of many problems in these patients, such as delayed healing of the ulcer and increased healthcare costs. Currently infection is considered the main risk factor for an amputation in diabetic patients, ahead of lower limb ischemia. It is considered that approximately 50% of diabetic ulcers become infected, in 1 out of 5 cases these infections conclude in an amputation. (6, 7)

Infections in patients with diabetes are 10 times more frequent and severe than in the nondiabetic population. (8). In addition, infection is the main reason for hospital admission in patients with diabetes. About 20% of these admissions belong to foot problems such as diabetic foot ulcers. (9)

Also, the costs of treatment of an infected foot ulcer exceed the uninfected lesions, mainly due to several factors. First, we need more antibiotics and surgical procedures at a high price, and secondly, it requires a period of observation and longer care. Moreover, the cost is increased as the infection becomes deeper.

The diagnosis of diabetic foot infections is primarily clinical, but sometimes we can use imaging methods (X-ray, magnetic resonance, scintigraphy, ultrasonography)(10) or microbiological tests (culture and stains) with samples obtained from the ulcer.

The microbiological diagnosis is irreplaceable in finding the causal bacteria of the infection. This identification will allow to make an accurate diagnosis who

will facilitate the treatment of these complications. Historically, two kinds of bacteria, identified from *Gram* stain (*Gram* negative bacteria and *Gram* positive bacteria), are responsible of infections in the diabetic foot.

According to bacteriology, in acute and mild superficial infections, predominate *Gram*-positive bacteria, while deeper and severe infections usually present more than one bacterial species.

The *Gram*-positive bacteria have emerged as the most common cause of human infections. *Staphylococcus aureus* is the primary cause of infection and delayed healing in chronic lesions (11), and is the predominant bacteria in infections of both diabetic and non-diabetic patients; with occurring rates between 20% and 73,6 % (12)

The *Gram*-negative bacteria have been identified in deeper and severe infections, or in cases of long evolution, multiple antibiotic treatments and in blood infections. There are also been identified in some studies developed in countries with special social and climatic features (Sri Lanka, Malaysia, India, Latin America), completely different of ours. (13-15)

The most frequent species from this kind of bacteria are *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, which appears in nearly to 20% of the isolates. In many cases these bacteria appear in mixed, polymicrobial infections which have a synergistic feature. (16)

Many types of bacteria are increasing their resistances against antibiotics, due to some physiological mechanisms, but also due to incorrect treatments not guided by microbiological culture. This resistances also contribute to delay the healing and scarring of the ulcer, threatening the survival of the affected lower limb. It's necessary to guide the antibiotic treatment with microbiological cultures, avoiding its use on uninfected ulcers.

At this respect, more researches are needed to understand the specific behaviours of every kind of bacteria in every type of infection. This researches

will increase the accuracy of the treatments, and therefore, will be useful to achieve healing of this ulcers and to avoid amputations in this patients.

## **HYPOTHESIS**

"Patients with infection in diabetic foot ulcers have clinical and general features different depending on the type of bacteria isolated in microbiological culture"

## **OBJECTIVES**

1. To analyze the microbiology of infections in diabetic foot ulcers based on clinical and general features of the patients from the study sample population.
2. To compare infections caused by *Gram*-negative bacteria with those produced by *Gram*-positive bacteria.
3. To determine the influence of *Gram* negative bacteria in the prognosis of infected diabetic foot ulcers.

## **MATERIAL AND METHOD**

We designed an observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study.

The sample were 201 ulcerated diabetic patients with clinical suspicious of infection (determined by the presence of purulent exudate or two or more of the following symptoms: pain, redness, heat, tumor, oedema, lymphangitis, fetid smell or gas in tissues); who attended the Diabetic Foot Unit at the University Podiatric Clinic of the Complutense University of Madrid during the period between January 2009 and December 2010.

Inclusion criteria:

- ❖ Patients who agreed to participate in the study by signing an informed consent.
- ❖ Patients of both sexes older than 18 years.
- ❖ Patients with diabetes *mellitus* Type 1 or Type 2, regardless of medical or pharmacological treatments they received.
- ❖ Diabetic patients with ulcer opened at the time of the study, located at inframalleolar level.
- ❖ Patients who had clinical suspicious of infection, as determined by the International Working Group on the Diabetic Foot; either by the presence of purulent exudate as two or more of the following signs of inflammation: pain, redness or erythema, warmth, oedema or tumor, foul odor, gas in tissues and lymphangitis.

Exclusion criteria:

- ❖ Patients with impaired cognitive abilities and mental illness that incapacitated them for the proper understanding of the requirements of the study.
- ❖ Patients who received antibiotic treatment within 72 hours before the microbiological sample collection.
- ❖ Patients with difficulties to attend the local wound care protocol or study tracing.

We obtained the information of our study variables in the case history of every patient; about their type and evolution of diabetes mellitus, their glycemia and glycated hemoglobine levels, and the presence or ausence of complications



such as diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and peripheral vascular disease.

We also performed a neurological screening, including explorations of surface tactile sensitivity with a Semmes-Weinstein monofilament and of the deep vibratory sensitivity with a neurothesiometer.

The vascular screening included visual examination of the skin and palpation of the pulses pedio and tibialis posterior on the feet. All the patients underwent for measuring of the ankle brachial index (ABI) and the transcutaneous pressure of oxygen (TcPO<sub>2</sub>).

The next step was the collecting of microbiological samples. The area was withdrawn of any bandage or dressing and then a debridement was performed. The area was irrigated with sterile physiological saline and dried with sterile gauze by applying soft pressure. Exudate samples were collected by unique smear with a sterile swab, stored at room temperature and submitted to the laboratory in less than 2 hours.

Tissue samples (soft-tissue and bone) were collected during surgical debridement, stored at temperature between 2° C and 8° C degrees and submitted to the laboratory in less than 15 minutes.

Once the samples were received at the laboratory they proceeded to its bedspread on adequate culture growing-media: agar-blood and agar-McConkey. Then they were incubated at 35°C – 37° C for 18-24 hours, time needed to evidence bacterial growth. The cultures were identified by direct microscopic exam and *Gram* stain. Sensitivity of these cultures to different antibiotics were determined by disk diffusion method.

All the patients received the most adequate treatment to their ulcer. The diabetic foot unit protocol includes local wound care with temporary off-loading, antibiotherapy guided by microbiological culture and surgical debridements. Sometimes we used a combined treatment with all the options available.

The statistical analysis were performed with software SPSS v.15.0.

Qualitative variables were analyzed using frequency distribution and percentages and quantitative variables by their sample size, mean, standard deviation, and minimum and maximum values.

To study the association of qualitative variables we used the test of Chi-square. To study the adjustment to the normal distribution of quantitative variables Kolmogoroff-Smirnov test was performed. The variables that were adjusted to normal distribution were analyzed using the Student t test for independent samples, and in those that didn't adjust the test used was U Mann-Whitney

We assumed statistical significant differences with a p-value  $<0.05$  for a 95% confidence interval.

## RESULTS

To proceed to the statistical analysis we performed a segmentation of the sample into two groups in accordance to the type of bacteria isolated in microbiological culture according to the group; if it belonged to *Gram*-positive bacteria group or to the *Gram*-negative bacteria group.

*Gram*-positive bacteria were found in 106 patients (52.7%) of the sample. *Gram*-negative bacteria were found in 95 patients (47.3%). There weren't differences between the two groups and the type of microbiological sample collected.

We didn't find significative statistical differences ( $p > 0,005$ ) between *Gram*-negative and *Gram*-positive groups in the following variables: age, sex, history and type of diabetes *mellitus*, backgrounds of peripheral vascular disease, diabetic nefropathy, diabetic neuropathy, pedal pulses, mean of ankle-brachial index and mean of T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> determination. The most frequent ulcer type was neuro-ischemic, followed by neuropathic ulcers, without differences in the evolution of the ulcer and previous treatments received.

There were significant statistical differences between the two groups in glycemia ( $p=0,001$ ) and glycated hemoglobine ( $p=0,002$ ) levels; lower in the *Gram*-negative group. There were also differences in diabetic retinopathy backgrounds ( $p=0,020$ ), most frequent in *Gram*-negative group and in the ulcer's depth determined by Wagner scale ( $p=0,027$ ) and University of Texas scale ( $p=0,048$ ), that evidences that *Gram*-negative bacteria were more frequent in deep infections, and also in infections with more than one bacterial species implicated: polymicrobial infections ( $p=0,004$ ).

This microbiological samples proceeded from several locations of the feet, but there weren't differences from their origin, except from the heel location, that demonstrated more incidence of infections from *Gram*-negative bacteria ( $p=0,007$ ).

In *Gram*-positive group the bacteria most frequent was *Staphylococcus aureus* ( $n=60$ ; 56,6%), bacteria also revealed as the most frequent pathogen. Other species frequent in this group were *Staphylococcus epidermidis* ( $n=30$ ; 28,3%) and *Staphylococcus saprophyticus* ( $n=5$ ; 4,7%). The antibiotic more effective to treat infections caused by these bacterias was amoxicillin with  $\beta$ -lactamases inhibitor ( $p<0,001$ )

In *Gram*-negative group the bacteria most frequent was *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=25$ ; 26,3%), followed by *Proteus mirabilis* ( $n=14$ ; 14,7%) and *Escherichia coli* ( $n=14$ ; 14,7%). The antibiotics more effective to treat infections caused by these type of bacterias were ciprofloxacin ( $p<0,001$ ), cotrimoxazole ( $p<0,001$ ) and imipenem ( $p=0,017$ ).

Once the ulcer scarred, we determine the type of treatment used to reach this goal. *Gram*-positive bacterial infections mainly healed with the combination of local wound care with surgical debridement. *Gram*-negative bacterial infections healed with local wound care more than with surgery, but without significant statistical differences between all the treatments used: wound care, surgery, or in some cases, referral to hospital. The healing period was higher in *Gram*-negative bacterial infections (mean of  $13,38 \pm 9,53$  weeks) than *Gram*-positive

bacterial infections (mean of  $10,90 \pm 7,69$  weeks), but despite these differences there wasn't statistical significance, with a p-value = 0,457.

## DISCUSSION

In daily practice, gradually and especially during local treatment to the patient, we have observed that there are differences in general and clinical features from diabetic patients with infected ulcers, and that these differences are correlated with differences in the results of microbiological analysis.

Traditionally, several authors have claimed that *Staphylococcus aureus* is the most frequent pathogen in human infections.(17) In our study *Staphylococcus aureus* appeared in 56.6% of the cultures, making it the major pathogen, a result in line with the existing literature about it.

In Gram-negative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and the *Enterobacteriaceae* family were described as the most frequent pathogens, with isolation rates about 1% to 25%. (18) In our study we obtained a rate of isolation of *Pseudomonas aeruginosa* slightly higher (26.3%), while the rate of growth of bacteria of the family *Enterobacteriaceae* and other adjusted to the range previously described (14.7%).

As Pathare et al (19) and Viswanathan et al (14) argued, Gram-negative bacteria were more frequent as the ulcer becomes deeper. Our results matched with theirs as Gram-negative bacteria are frequently isolated from ulcers Grade I and III of Wagner scale and grades 1B, 2B and 3B of University of Texas scale. The fact that in our study were distributed in this way (both surface and depth) also leads us to believe that not only preferentially affect deep ulcers, but from a superficial ulceration they can act as true pathogens.

Some authors claimed that a good metabolic state is also related to a Gram-negative bacterial infection. (16) In our study these bacteria appeared from patients that have best glycemia and glycated hemoglobin levels than patients with Gram-positive bacterial infections, so we can support this fact.

We also find that this patients had diabetic retinopathy backgrounds in more proportion than the others. In this aspect we find no mention in the literature or studies with similar results in this variable to ours. Regarding the localization, we didn't find differences in this way, except in the heel. It seems that this location is more exposed to traumatic shocks, because it's the initial contact area of the foot with the ground surface.

Some studies have previously reported that traumas are related with a higher rate of isolation of *Gram*-negative bacteria, (16) results that match with ours, as we report that the heel is our most frequent localization for *Gram*-negative bacterial infections.

The narrow circumstances of our study can be described as we may have a possible patient selection slant, because they came up to an specialized treatment unit with long-term antibiotic treatments, which may have altered the microbiological culture results.

Moreover, the design of our study is mainly retrospective, so maybe we can have some confusion in the obtaining process of some information. Ultimately, we were unable to get microbiological samples to grant the growth of anaerobic bacteria, due to technical limitations.

The strengths of our study are that our patient sample is representatively greater than others previous studies, so our results can be easily extrapolated to other areas, and that due to the proximity of the microbiology laboratory, our transport and sample processing conditions were as most suitable as possible.

## CONCLUSIONS

1. Infections by *Gram*-negative bacteria are very similar in appearance rates to infections by *Gram*-positive bacteria.
2. The microbiological profile reveals that the most common *Gram*-positive bacteria was *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequent *Gram*-negative bacteria.

3. Patients suffering from infections caused by *Gram*-negative bacteria have lower values of glucose and glycated hemoglobin, and suffer diabetic retinopathy backgrounds in a greater proportion.
4. Ulcers infected by *Gram*-negative bacteria are associated with more proximal locations and deeper rates according to Wagner classification scale and University of Texas classification scale.
5. Infections caused by *Gram*-negative bacteria are infections with a polymicrobial profile more pronounced than infections caused by *Gram*-positive bacteria, and are sensitive to antibiotics that are not first choice of treatment (ciprofloxacin, cotrimoxazole and imipenem).
6. Infections in diabetic foot ulcers caused by *Gram*-negative bacteria do not influence the prognosis compared with those produced by *Gram*-positive bacteria.

## **BIBLIOGRAPHY**

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1047-53.
2. Hokkam EN. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. *Prim Care Diabetes* 2009 Nov;3(4):219-24.
3. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1725-35.
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1992 Mar;152(3):610-6.

5. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999 Jul;22(7):1036-42.
6. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1435-8.
7. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002 May;19(5):377-84.
8. Edmonds ME. The diabetic foot, 2003. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 May;20 Suppl 1:S9-S12.
9. Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Pract* 2007 Nov;61(11):1931-8.
10. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009 Jan;39(1):52-65.
11. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012 Jun; 54(12):e132-e173.
12. de Alcalá Martínez Gómez D, Ramírez Almagro C, Campillo Soto A, Morales Cuenca G, Pagán Ortiz J, Aguayo Albasini JL. Infecciones del Pie Diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y

- sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(6):317-21.
13. Yoga R, Khairul A, Sunita K, Suresh C. Bacteriology of diabetic foot lesions. *Med J Malaysia* 2006 Feb; 61 Suppl A: 14-6.
14. Viswanathan V, Jasmine JJ, Snehalatha C, Ramachandran A. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India* 2002 Aug;50:1013-6.
15. Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2007 Feb;40(1):39-44.
16. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Gram-negative diabetic foot osteomyelitis: risk factors and clinical presentation. *Int J Low Extrem Wounds* 2013 Mar;12(1):63-8.
17. Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010;9:2.
18. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006 Apr;23(4):348-59.
19. Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol* 1998 Oct;41(4):437-41.



# 1. ► Introducción

---

# 1. INTRODUCCIÓN

---

La **diabetes mellitus** (DM) es considerada actualmente como uno de los principales problemas de salud mundial. Comprende una serie de alteraciones metabólicas frecuentes que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia. Existen varios tipos de diabetes *mellitus*, debidos a complejas interacciones entre factores genéticos, factores medioambientales y estilos de vida que actúan como desencadenantes de esta enfermedad (1).

Según el tipo de diabetes, la hiperglucemia es debida a un déficit en la secreción de su hormona reguladora, la **insulina**, a un descenso de las demandas biológicas de glucosa o bien a un incremento en su producción.

El trastorno metabólico derivado de la diabetes *mellitus* provoca a su vez alteraciones fisiopatológicas en numerosos órganos y sistemas corporales, dando lugar a importantes complicaciones que suponen una lacra para la calidad de vida del paciente y un importante gasto sanitario.

## 1.1 Reseña histórica

La diabetes se conoce desde la antigüedad. Las grandes civilizaciones en la historia de la humanidad identificaron la presencia de una enfermedad caracterizada por beber mucha agua y orinar mucho; con la presencia también de hambre intensa pero en la cual el paciente perdía peso con rapidez (2).

Posteriormente, la descripción de la enfermedad se precisó aún más en los *Vedas*, los libros sagrados de la religión hindú. Especialmente en el *Yogur Veda Suruta* (año 400 a.C), en el cual se reseñaba por vez primera el sabor dulce de la orina de estos enfermos.

Fue el sabio *Apolonio de Menfis* y posteriormente *Areteo de Capadocia* quienes popularizaron el término griego **diabetes**, que significa “*pasada a través de*” (2; 3).

Sin embargo, durante siglos no se realizaron avances de consideración en la terapéutica de la enfermedad, hasta que en el año 1.859 *Langerhans* describió la célula beta pancreática y la secreción de la hormona reguladora de la glucemia, la **insulina** (4). Este descubrimiento posibilitó nuevas vías de tratamiento de la diabetes, y por tanto, evitó muchas muertes mientras simultáneamente mejoraba la esperanza de vida de los pacientes diabéticos.

## 1.2 Incidencia y Prevalencia

La incidencia y la prevalencia de esta enfermedad se están viendo incrementadas debido a los cambios en el estilo de vida con predominio del sedentarismo y elevada ingesta calórica en la dieta. Estos cambios afectan indistintamente a todas las localizaciones geográficas (Figura 1).

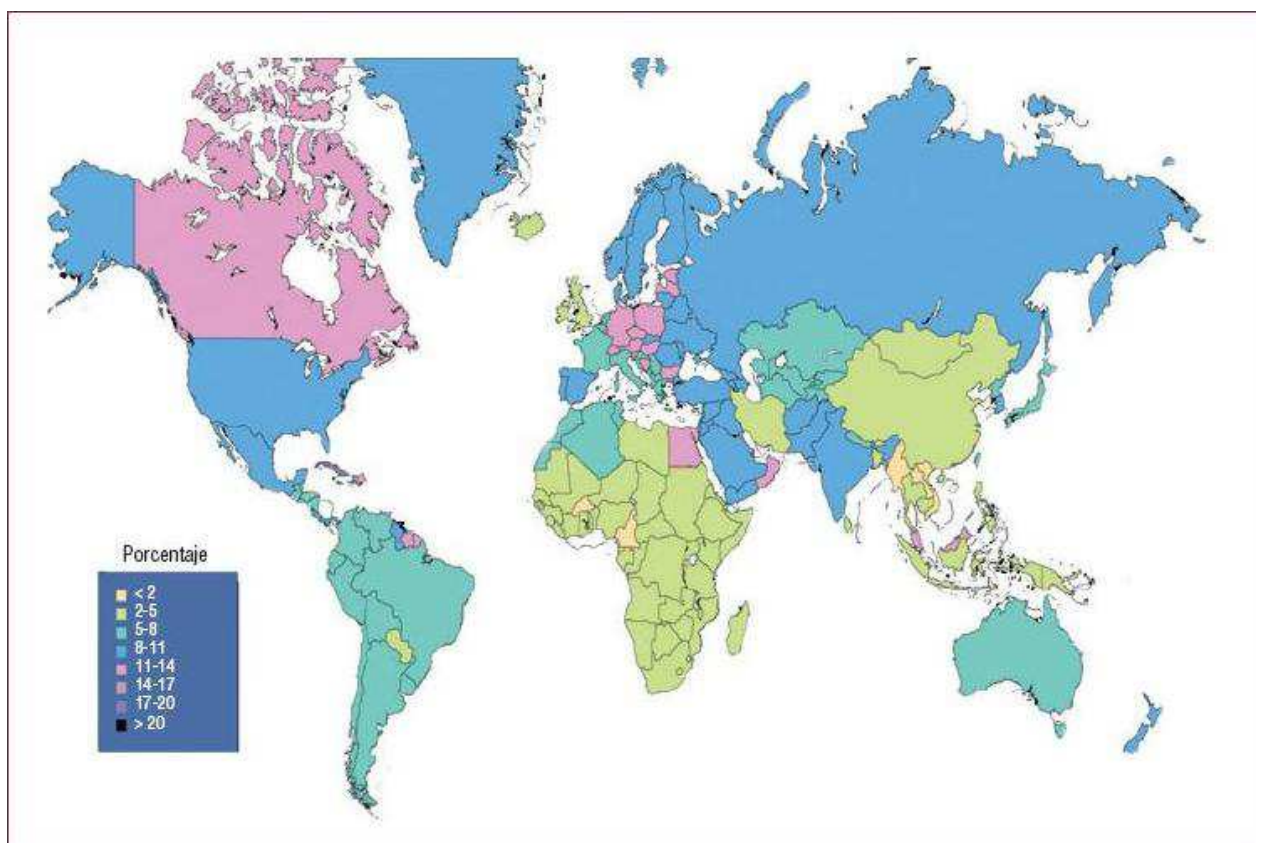


Fig.1: Prevalencia mundial de la diabetes *mellitus*. (5)

Se estima que en los próximos dos decenios la prevalencia de la diabetes *mellitus* puede pasar en los países desarrollados del 6%-10% actual a más del

20% (5). En el año 2000 la prevalencia para todos los grupos de edad se estimaba en un 2,8% (6). Para el año 2025, la población diabética se habrá incrementado de 171 millones de personas a aproximadamente 300 millones, alcanzando los 366 millones en el año 2030; con especial incidencia en el grupo de edad a partir de 65 años: 82 millones de diabéticos en países en desarrollo y 48 millones en países desarrollados (6-8).

Anualmente, la diabetes *mellitus* contribuye aproximadamente al 18% de las muertes en pacientes de más de 25 años de edad (9).

En general, se considera que la diabetes *mellitus* Tipo 2 constituye el 90% de los casos, y la diabetes *mellitus* Tipo 1 tan sólo un 10%, pero demuestra una alta prevalencia en los países escandinavos y baja en países de Asia oriental y Sudamérica (5).

En España, la diabetes *mellitus* es una de las enfermedades con mayor repercusión, tanto en el ámbito sanitario como en el social. En el intervalo de edad de 30 a 65 años su prevalencia es del 6,2%, y en el de 30 a 89 años es del 10% (10) .

La incidencia en España de la diabetes Tipo 2 es de 11-12 casos por cada 100.000 habitantes, y la de la Tipo 1 de aproximadamente 8 casos por 100.000 habitantes (10).

### 1.3 Costes

La diabetes *mellitus* genera una gran carga sanitaria; el coste de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos es de elevada cuantía. En la Tipo 1 se sitúan aproximadamente en 3.311 € por sujeto y año, y en la Tipo 2 en 2.560 € por sujeto y año (11). El coste anual total en España se estima que oscila entre 710 y 2.873 millones de € (lo que representa un 1,5 % - 6,2 % del gasto sanitario público español) (12). Sólo la diabetes *mellitus* Tipo 2 supondría un gasto anual de 2.403 millones de €, según el estudio *CODE-2* (13).

En el año 2007 el gasto sanitario derivado de esta enfermedad en Estados Unidos fue de 174 billones de \$; 116 billones en costes directos y 58 billones

en costes indirectos como pérdida de productividad, invalidez y mortalidad prematura (14).

En presencia de complicaciones los gastos medios se ven incrementados exponencialmente. El coste del tratamiento de un paciente con una úlcera en el pie se sitúa en torno a los 7.147 € (cuando en un paciente sano se sitúa en torno a 3.771€) en Europa y entre 17.500 \$ y 27.987 \$ en los Estados Unidos (15; 16). La presencia de infección y/o enfermedad vascular periférica (EVP) dispara el gasto a 7.844 € (17), el retraso en la cicatrización de la úlcera a 8.653 € y la amputación supone hasta 25.222 € (18). En Estados Unidos se ha estimado que el coste de un tratamiento que derive en amputación de la extremidad inferior afectada oscila entre 20.000 \$ y 60.000 \$ anualmente por paciente (15).

Teniendo en cuenta que la diabetes *mellitus* es la séptima causa de muerte directa en los países desarrollados (7), que en torno a un 12% - 25% de los diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo del padecimiento de su enfermedad (19) y que estos pacientes tienen 15 veces más riesgo de sufrir una amputación que los sujetos no diabéticos (en Estados Unidos la diabetes *mellitus* es la causa más frecuente de amputación no traumática de extremidades inferiores) (20) se pone de manifiesto la importancia de llevar a cabo programas de educación diabetológica especializada. El objetivo final de dichos programas ha de ser la reducción de las complicaciones asociadas a esta enfermedad; aumentando así la calidad de vida de estos pacientes, disminuyendo asimismo los gastos sanitarios.

#### 1.4 Clasificación etiológica de la Diabetes *mellitus*

La diabetes *mellitus* se clasifica actualmente según el proceso patógeno que culmina con la producción de hiperglucemia:

1. **Diabetes de tipo 1:** destrucción de las células beta pancreáticas, que habitualmente provoca un déficit absoluto de insulina.

##### 1.1. Inmunitaria.

1.2. Idiopática: asociada a ausencia de inmunomarcadores indicativos de destrucción pancreática.

2. **Diabetes de tipo 2:** variabilidad entre la resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina. Este tipo comprende un conjunto heterogéneo de procesos que se preceden de una fase de homeostasis anormal de la glucosa clasificada como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucosa*) o trastorno de su tolerancia (*impaired glucosa tolerance*), denominadas mediante sus siglas en inglés IFG e IGT, respectivamente (8).

### 3. Otro tipos de diabetes:

3.1. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:

3.1.1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4 $\alpha$  (MODY 1).

3.1.2. Glucocinasa (MODY 2).

3.1.3. HNF-1 $\alpha$  (MODY 3).

3.1.4. Factor promotor de insulina (IPF) 1 (MODY 4).

3.1.5. HNF-1 $\beta$  (MODY 5).

3.1.6. NeuroD1 (MODY 6).

3.1.7. Alteraciones del DNA mitocondrial.

3.1.8. Conversión de pro insulina a insulina.

3.2. Defectos genéticos en la acción de la insulina:

3.2.1. Resistencia a la insulina de Tipo A.

3.2.2. Leprechaunismo.

3.2.3. Síndrome de Rabson-Mendehall.

3.2.4. Síndromes de lipodistrofia.

3.3. Enfermedades del páncreas exocrino:

3.3.1. Pancreatitis.

3.3.2. Pancreatectomía.

3.3.3. Neoplasias.

3.3.4. Fibrosis quística.

3.3.5. Hemocromatosis.

- 3.3.6. Pancreatopatía fibrocalculosa.
- 3.4. Endocrinopatías:
  - 3.4.1. Acromegalia.
  - 3.4.2. Síndrome de Cushing.
  - 3.4.3. Glucagonoma.
  - 3.4.4. Feocromocitoma.
  - 3.4.5. Hipertiroidismo.
  - 3.4.6. Somatostatinoma.
  - 3.4.7. Aldosteronoma.
- 3.5. Inducida por fármacos o agentes químicos: pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazióxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasas, clozapina, beta-bloqueantes.
- 3.6. Infecciones:
  - 3.6.1. Rubéola congénita.
  - 3.6.2. Citomegalovirus.
  - 3.6.3. Infecciones por virus *coxsackie*.
- 3.7. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del “*hombre rígido*”, presencia de anticuerpos frente a los receptores de insulina.
- 3.8. Otros síndromes genéticos: Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi.

**4. Diabetes gravídica (gestacional):** durante el embarazo se puede desarrollar y detectar por vez primera la intolerancia a la glucosa; relacionada con las alteraciones metabólicas propias de la gestación que incrementan las necesidades de insulina. Se ve en alrededor del 4% de los embarazos de los EE.UU., se normaliza tras el parto, pero existe un riesgo importante (30% - 60%) de padecer diabetes en etapas posteriores de la vida (21).

La clasificación actual se diferencia de las previas fundamentalmente en dos aspectos:

1. Se desechan los términos diabetes mellitus insulino-dependiente y no-insulino-dependiente, ya que muchos individuos con diabetes *mellitus* de Tipo 2 acaban precisando de un tratamiento con insulina para mejorar su control glucémico, y por tanto, se generaba un alto grado de confusión.
2. Se deja de emplear la edad como criterio clasificador. Por ejemplo, la diabetes *mellitus* de Tipo 1 se desarrolla frecuentemente antes de que el individuo cumpla los 30 años de edad, aunque el proceso destructivo de las células beta-pancreáticas se puede producir a cualquier edad (se estima que entre el 5% y el 10% de las personas diabéticas mayores de 30 años presentan una diabetes de Tipo 1). Asimismo, la diabetes *mellitus* de Tipo 2 puede darse también en niños, especialmente en aquellos que sufren obesidad.

### 1.5 Factores de riesgo en la Diabetes *mellitus*

Los factores de riesgo cobran especial importancia en la patogenia de la diabetes *mellitus* Tipo 2. Dado que el origen de la diabetes *mellitus* Tipo 1 es aún desconocido, tan sólo unos antecedentes familiares previos de casos de diabetes pueden actuar como factor de riesgo para este tipo de diabetes. En la diabetes *mellitus* Tipo 2 existe una serie de factores de riesgo sobre los que no es posible actuar (factores de riesgo no modificables) y otros modificables que han de ser controlados adecuadamente para evitar el desarrollo de la enfermedad:

Los factores dietéticos se han relacionado de forma intrínseca con el riesgo de padecer diabetes *mellitus* Tipo 2. La ingesta de grasas saturadas y alimentos con una alta concentración de hidratos de carbono predisponen a un aumento del índice de masa corporal (IMC) y por tanto, a la obesidad. Cada aumento en una unidad del IMC aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en un 12%, y cada kilogramo de sobrepeso aumenta el riesgo en un 4,5% (22). La práctica



regular de ejercicio físico de intensidad moderada mejora la sensibilidad a la insulina y reduce sus concentraciones sanguíneas.

El hábito tabáquico se relaciona con un riesgo de padecer diabetes *mellitus* entre 1,2 y 2,6 veces superior en relación a los sujetos no fumadores. Este riesgo es independiente de la actividad física y del IMC y la obesidad (23). Además, el consumo de tabaco se relaciona de forma directa con el padecimiento de complicaciones vasculares propias de la enfermedad (24-29).

La presencia de un *Síndrome Metabólico* asociada a valores elevados de la proteína C reactiva (PCR) sugiere una estrecha relación de los fenómenos inflamatorios como nexo entre la presencia de aterosclerosis y el riesgo de padecer diabetes *mellitus* Tipo 2. Sin embargo, este hecho ha sido constatado en algunos estudios prospectivos (30;31) pero son necesarias investigaciones de mayor envergadura.

Como factores de riesgo no modificables se ha descrito la edad superior a 45 años, la raza (especialmente la hispano-americana, asiática e isleña, con especial incidencia en el área del Pacífico Sur (5;32), una sensibilidad genética a la glucosa, una historia familiar con antecedentes de casos de diabetes *mellitus*, una diabetes gestacional durante el embarazo y también la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, la poliquistosis ovárica en mujeres).

## 1.6 Complicaciones de la Diabetes *mellitus*

El inadecuado control metabólico consecuente con un tratamiento inefectivo de la diabetes *mellitus* predispone al paciente a padecer una serie de complicaciones de la enfermedad diabética. Éstas se dividen en agudas y crónicas. Las agudas son de presentación muy rápida y representan en serio compromiso vital para el paciente. Las crónicas, especialmente las microvasculares, son de presentación más lenta, debidas en gran medida al tiempo de evolución de la enfermedad y generalmente no suponen un

compromiso vital para el paciente. Sin embargo, sí que afectan notablemente a su calidad de vida, deteriorándola seriamente (10).

Sin embargo, otras complicaciones pueden presentarse ya en el momento del diagnóstico; de un 20% a un 50% de los individuos recién diagnosticados de diabetes *mellitus* Tipo 2 pueden presentar ya complicaciones específicas de este trastorno (28).

Recientemente se ha descrito la implicación de las *células protectoras del endotelio* (CPE) en la patogénesis de las complicaciones diabéticas. En el año 1997 se identificaron como células capaces de diferenciarse y madurar como células endoteliales, además de tomar parte en los procesos de neo-angiogénesis (33). Una disminución de la concentración de estas células o una disfunción en su actividad (Figura 2) van a originar alteraciones microvasculares (como por ejemplo, microalbuminuria o anomalías retinianas) que se asocian con un incremento del riesgo de sufrir complicaciones macrovasculares (34).

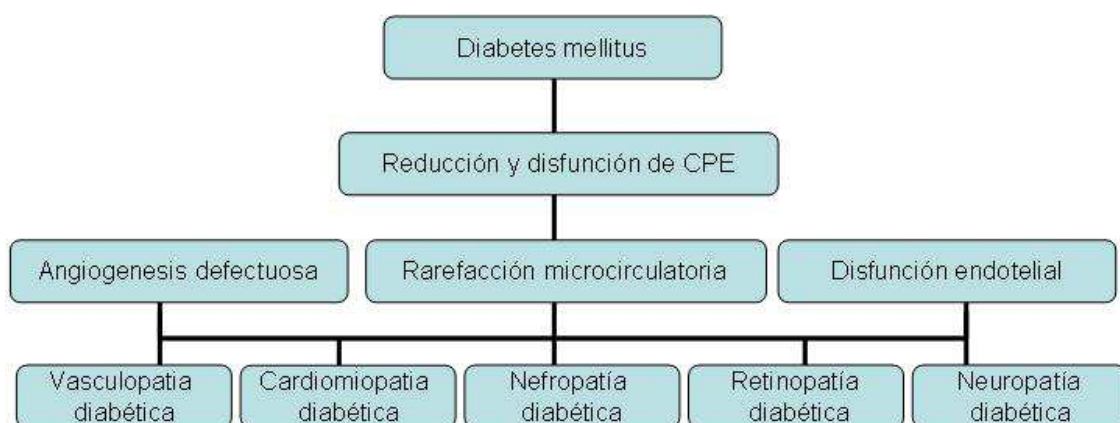


Fig.2: La diabetes se asocia a alteraciones en las CPE; sus consecuencias constituyen la base del desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus* (33).

### *Complicaciones agudas:*

---

- ❖ **Cetoacidosis diabética:** es una complicación que se produce cuando existe un déficit parcial o total de insulina. Al no disponer de esta hormona para metabolizar la glucosa, el organismo comienza a metabolizar en su lugar la grasa corporal, cuyos subproductos tóxicos, las cetonas, se acumulan y provocan una situación de acidosis que puede ser letal. A menudo se asocia a insuficiencia renal, edema cerebral e infarto agudo de miocardio. Esta complicación es particularmente frecuente en la diabetes *mellitus* Tipo 1, y a menudo se emplea como la primera medida diagnóstica de esta enfermedad (35). Sin embargo, los sujetos con diabetes *mellitus* Tipo 2 también pueden padecerla, aunque en mucha menor proporción.
  
- ❖ **Estado hiperosmolar hiperglucémico:** ocurre en los pacientes con diabetes *mellitus* Tipo 2 que llevan un mal control metabólico de la enfermedad. Se produce una concentración sanguínea de glucosa extremadamente alta, acompañada de alteraciones electrolíticas del sodio y del potasio (36), que sin tratamiento inducen a un coma mortal en el 40% de los casos (37).
  
- ❖ **Hipoglucemia:** se trata de la urgencia endocrina más frecuente, definida como la concentración de glucosa en plasma sanguínea inferior a 2,5 mmol/l. El inadecuado tratamiento con insulina o antidiabéticos orales (ADO) en la diabetes *mellitus* pueden precipitarla, así como algunos fármacos, infecciones o neoplasias pancreáticas.

### *Complicaciones crónicas:*

---

- ❖ **Neuropatía diabética:** es la complicación crónica más frecuente de la diabetes *mellitus*. Es definida como “*aquella alteración de la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con diabetes mellitus en ausencia de otras causas de neuropatía periférica*”. Se presenta en torno

al 40% - 50% de los diabéticos de más de 10 años de evolución (38;39). Es responsable de una gran morbilidad y mortalidad y representa la forma más frecuente de neuropatía en los países desarrollados. El mal control metabólico y el tabaquismo predisponen al desarrollo de la polineuropatía distal (5). Pirart (40) demostró ya en 1978, en un estudio sobre 4400 pacientes que existe una fuerte asociación entre la frecuencia y gravedad de la neuropatía diabética y la duración y el mal control de la glucemia en la diabetes *mellitus*. Aproximadamente un 10% de los diabéticos presentan neuropatía debida a otras causas, entre las más frecuentes se encuentran el alcohol, las infecciones, los fármacos y las intoxicaciones por metales pesados (41).

Respecto a su etiología, actualmente se barajan varias hipótesis. Una de ellas presupone que la acumulación de glucosa genera un daño (glucotoxicidad) al tejido nervioso (26). Otra teoría apunta a un origen inmunológico; varios auto-antígenos podrían inducir una respuesta del sistema inmune contra el tejido nervioso (42). La hipótesis microvascular apunta que una insuficiencia en los mecanismos de vaso-dilatación y vaso-constricción del *vasa nervorum* generarían una isquemia a ese nivel, con el consecuente daño nervioso (43-45).

Datos recientes han sugerido también que los radicales libres, al crear un ambiente de estrés oxidativo, podrían estar también implicados en la génesis de la neuropatía diabética.

Clínicamente, la neuropatía diabética posee unos componentes **sensitivo, motor y autónomo**. Éstos aspectos y la influencia que tienen en el pie se desarrollarán con detenimiento posteriormente en la sección del Síndrome del Pie Diabético, así como su presentación más limitante, el Pie de *Charcot*.

- ❖ **Nefropatía diabética:** la hiperglucemia mantenida genera daños renales, especialmente si se acompaña de hipertensión renal.

Dependiendo del daño generado, la nefropatía diabética se clasifica en 5 estadios:

1. Hiperfiltración glomerular y crecimiento renal.
2. Lesiones glomerulares precoces; estadio silente con excreción normal de albúmina.
3. Nefropatía diabética incipiente (presencia de microalbuminuria)
4. Nefropatía diabética de significación clínica. Presencia de proteinuria (> 300 Mg. /24 Hrs.) y disminución del volumen de filtrado glomerular.
5. Insuficiencia renal terminal.

Sin tratamiento, la nefropatía diabética genera una insuficiencia renal irreversible que precisará de un transplante de riñón. El 44,5 % de los casos de insuficiencia renal terminal se dan en pacientes diabéticos (26). Además, la presencia de proteinuria crónica se ha asociado a un marcado descenso de las tasas de supervivencia en ambos tipos de diabetes *mellitus* (46).

❖ **Retinopatía diabética:** es consecuencia del daño a los vasos sanguíneos de la retina. Inicialmente se manifiesta como microaneurismas oculares y pequeñas hemorragias (fase no proliferativa), para posteriormente presentarse una daño más severo que genera pérdida de visión (fase proliferativa) y puede desembocar en ceguera. Otros problemas, como el edema de mácula pueden presentarse en ambas fases y asociarse a otros trastornos tales como glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina.

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en pacientes diabéticos entre los 30 y los 69 años de edad (46). Su incidencia aumenta considerablemente con la edad. Se estima que casi el 100% de los diabéticos de más de 30 años de evolución muestran algún signo de retinopatía (47).

- ❖ **Disfunción eréctil:** es una complicación frecuente de la diabetes *mellitus*, que ocurre mas de la mitad de varones diabéticos de mas de 50 años de edad (46). Su etiología es multifactorial, en ella intervienen la neuropatía diabética, la insuficiencia vascular y también factores psicológicos. Esta complicación asimismo origina problemas tanto sociales como psicológicos al paciente que la sufre.
- ❖ **Alteraciones vasculares:** representan uno de los grupos de complicaciones de mayor importancia y mortalidad en la diabetes *mellitus*. Se estima que los pacientes diabéticos, varones y mujeres, respectivamente, tienen un riesgo de 2 a 5 veces superior de sufrir un episodio vascular respecto a la población sana (5). En el caso de las complicaciones macrovasculares, la asociación con la hiperglucemia es menor que en las complicaciones microvasculares. No se diferencian de las complicaciones macrovasculares del paciente no diabético más que en la precocidad y velocidad de desarrollo.

A pesar de ello, las consecuencias letales de la diabetes *mellitus* se derivan de las complicaciones macrovasculares, especialmente de la cardiopatía isquémica y del accidente cerebro-vascular (ACV) que suponen más del 70% de la mortalidad en el paciente diabético (48).

La cardiopatía isquémica se presenta entre el 2,4 % y el 25,3 % de los pacientes con diabetes *mellitus* Tipo 2, y el ACV ocurre en pacientes diabéticos, independientemente del tipo de diabetes *mellitus*, en un 40% de los casos (5).

El 25% de los procedimientos de re-vascularización coronaria que se realizan anualmente en EE.UU. son sobre pacientes diabéticos, y los resultados en ellos son peores que en pacientes no diabéticos (27).

La hipertensión arterial (HTA) afecta al menos al 50% de los pacientes diabéticos (46) y se asocia a un riesgo 3 veces superior de padecer arteriosclerosis y enfermedad vascular periférica (EVP) (24;28).

El proceso etiopatogénico de la EVP en el paciente diabético se relaciona con la presencia de factores de riesgo tales como la hiperglucemia (un incremento del 1% de la hemoglobina glicosilada incrementa el riesgo de padecer EVP en un 25%)(49), hiperlipemia, HTA y tabaquismo, que dañan el endotelio vascular precipitando la arteriosclerosis.

Este hecho es de vital significación en presencia de una lesión ulcerosa en la extremidad inferior, pues dificulta su cicatrización y predispone a una amputación si no se lleva a cabo un procedimiento revascularizador (24;25;29;50-55). La afectación de la circulación periférica en la diabetes *mellitus* se reseñó por Kramer en 1958, en un amplio estudio sobre 3.600 casos, en los que identificó mayor riesgo de sufrir estas complicaciones en diabéticos respecto a la población general (56).

Una consecuencia especialmente frecuente en los diabéticos es la calcificación de los segmentos arteriales distales; en el pie especialmente de la arteria pedia y tibial posterior. La calcificación es un proceso no oclusivo cuya incidencia aumenta con la edad, de forma que se puede observar en el 94% de las diabéticos de mas de 35 años de evolución (57). Como veremos posteriormente, este proceso cobra protagonismo a la hora de realizar un examen (*screening*) vascular a nuestro paciente.

Un tratamiento adecuado de estos trastornos mediante ejercicio físico moderado y fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS), diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, etc.), además del control de los factores de riesgo modificables contribuiría a disminuir las tasas de mortalidad en el paciente diabético.

## 1.7 El Síndrome del Pie Diabético

El **Síndrome del Pie Diabético** (PD) es la complicación más frecuente de la diabetes *mellitus* a nivel de las extremidades inferiores. Asimismo, es la complicación tardía más incapacitante de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud lo define como *“aquel síndrome en el que confluyen complicaciones de diversa etiología: neuropática, vascular e infecciosa derivadas de la Diabetes mellitus y que predisponen al padecimiento de úlceras”*. Se incluye dentro del grupo de lesiones de pie diabético todas aquellas que se localicen a nivel inframaleolar.

Alrededor del 15% - 25% de los diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo del padecimiento de su enfermedad (58;59), y de éstos, mas de la mitad sufrirán una infección en esa úlcera (60).

Un 85% de los casos de amputación en diabéticos va precedido por una úlcera en el pie (52;61). Las amputaciones de extremidades inferiores son 15 veces más frecuentes en diabéticos que en no diabéticos (25). En el año 1985 se practicaron más de 50.000 amputaciones en diabéticos en EE.UU.; en el año 1997 la cifra se incrementó hasta 85.000 amputaciones (con un riesgo entre 17 y 40 veces superior respecto a la población sana) (62;63). Estas cifras se incrementan anualmente debido al crecimiento de la población diabética mundial y a la presencia de factores de riesgo como la polineuropatía simétrica distal, la EVP y la infección (actualmente considerada como el principal factor de riesgo para una amputación)(64).

La prevalencia del Pie Diabético, según diversos autores se sitúa entre un 2% y un 10% (65). Boulton *et al.* calculan una prevalencia del 1,3% al 4,8% (61). La incidencia acumulada anual es de aproximadamente un 0,5%-3% (20). Estudios en países en vías de desarrollo indican que pacientes con úlceras de Pie Diabético sin tratamiento (tanto local como quirúrgico) acumulan una tasa de mortalidad del 54% a los dos años (66). Diversos autores sostienen que en caso de sufrir una amputación mayor, la tasa es aún más elevada, alcanzando



una mortalidad del 50% - 68% a los 5 años de realizarla (67;68), y del 0% a los 5 años en casos de amputaciones bilaterales (68). Además, la incidencia de amputaciones en el miembro contra-lateral transcurridos de 2 a 5 años de seguimiento es del 50% (69).

Se han descrito numerosos factores de riesgo para la ulceración diabética. Hokkam (9) identificó como los factores más importantes la neuropatía periférica ( $p=0.006$ ), la EVP ( $p=0.004$ ), la presencia de úlcera previa ( $p=0.008$ ) y el sexo masculino ( $p=0.009$ ). El pronóstico de cicatrización va a depender de la duración de la diabetes *mellitus* ( $p=0.004$ ), del control glucémico ( $p=0.006$ ) y de la presencia de anemia ( $p=0.003$ ) y de infección ( $p<0.001$ ). Estos datos coinciden con los obtenidos por Boyko *et al.* (70) en su estudio sobre 794 pacientes diabéticos, donde identificaron como principales factores de riesgo también la neuropatía periférica y la EVP (valores bajos del índice tobillo-brazo y de la presión transcutánea de oxígeno), pero además, añaden la retinopatía diabética, el tiempo de evolución de la diabetes, el peso y la altura (determinados por el IMC), la claudicación intermitente, los valores elevados de glucosa, hemoglobina glicosilada, velocidad de sedimentación globular, creatinina sérica y la presencia de alteraciones biomecánicas y morfo-estructurales tales como dedos en garra y en martillo, limitación de los rangos de movimiento articular, *hallux limitus*, edemas crónicos y úlceras y/o amputaciones previas. En el mismo estudio no se observó significación estadística relacionada con la edad, raza, educación diabetológica previa, tabaquismo, *hallux valgus* y nefropatía diabética.

La EVP y la neuropatía juegan un papel fundamental en la patogénesis de las úlceras de Pie Diabético, el diagnóstico precoz de estas complicaciones y su manejo adecuado son fundamentales para un tratamiento eficaz.

La presencia de **EVP** en el paciente diabético incrementa la gravedad de la úlcera, al disminuir el flujo sanguíneo hacia la zona se limita el aporte de oxígeno y nutrientes vitales para la reparación tisular. En úlceras infectadas disminuye asimismo la concentración de células defensivas. Por tanto, predispone de forma determinante a la amputación de la extremidad inferior.

Clínicamente, la isquemia en las extremidades inferiores de los diabéticos se desarrolla a nivel infrainguinal e infragenicular. Existe conservación del flujo de las arterias femoral superficial, poplítea y pedia, facilitando la revascularización de los segmentos arteriales tibiales afectados (24).

Clásicamente, la EVP se ha descrito con dos aspectos fundamentales: la macroangiopatía y la microangiopatía. El clásico estudio de Goldenberg sobre cadáveres del año 1959 (71) afirmaba que existe una microangiopatía oclusiva distal en el paciente diabético que va actuar como factor limitante en la revascularización de estos pacientes (72). Posteriormente, se ha demostrado que no existe microangiopatía oclusiva distal en el paciente diabético, sino que se trata de un fenómeno funcional y no estructural (73).

La **neuropatía diabética** es un aspecto fundamental en el desarrollo del Pie Diabético. La importancia de la neuropatía como causa que contribuye a la ulceración del pie se puso de manifiesto en un amplio estudio multicéntrico realizado entre Europa y EE.UU., que demostró un riesgo anual de ulceración del 7% en pacientes diabéticos neuropáticos frente al 1% en pacientes no diabéticos (43).

En la extremidad inferior, la neuropatía diabética es simétrica y distal. Puede progresar en sentido proximal por lo que recibe el nombre de “*en calcetín*”.

Anatómicamente, primero se afectan las fibras nerviosas cortas no mielinizadas, (responsables de la sensibilidad térmica y dolorosa) para posteriormente pasar a las fibras de mayor calibre, responsables de las sensibilidades táctiles, propioceptivas y vibratorias, dando como resultado un déficit **sensitivo** muy importante. Esta carencia de sensibilidad es un factor de riesgo fundamental para la aparición de úlceras por mecanismos de presión, roce y cizallamiento, calzado estrecho e inadecuado, quemaduras por contacto, lesiones por caminar descalzo, etc. (9;43;45;70;74;75).

La neuropatía **autónoma** va a generar alteraciones en la sudoración (anhidrosis) y estimular la aparición de escamas cutáneas, fisuras y grietas susceptibles de una infección (76).

Asimismo, la neuropatía diabética también se manifiesta con una afectación **motora** que se traduce en una debilidad muscular (hipotonía) que altera la arquitectura del pie y en una pérdida de movilidad articular por glicosilación no enzimático del colágeno (77). Afecta especialmente a su musculatura intrínseca: músculos lumbricales, inter-óseos y flexores cortos principalmente, por lo que la musculatura antagonista a ésta (el sistema extensor) obtiene supremacía tanto en la posición estática como dinámica. Este proceso genera sobrecargas y deformidades a nivel del antepié y los dedos (garra digital) al alterar el apoyo sobre la almohadilla grasa plantar. Este incremento de presiones plantares genera que el riesgo de ulceración de un pie neuropático respecto a un pie sin deformidades sea 3.91 veces superior (78). Sin embargo, investigadores de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid han propuesto una nueva teoría, apoyada en datos radiológicos, consistente en que la presencia de neuropatía diabética va a generar un colapso de la bóveda del pie que va a tomar la apariencia clínica de un pie plano y puede relacionarse con el desarrollo posterior de una osteoartropatía neuropática diabética o Pie de *Charcot* (79), descrito por primera vez en el año 1868 (80).

El Pie de *Charcot* es una complicación de la diabetes y del Pie Diabético relativamente frecuente que afecta en torno al 1% de los pacientes diabéticos (81) y genera una desestructuración del pie asociada a una enorme limitación sobre el paciente a la hora de calzarse y ejercer las actividades de su vida diaria. Al alterar la estructura del pie se asocia frecuentemente a la ulceración. En ausencia de ésta, el Pie de *Charcot* no supone un riesgo de amputación para la extremidad (82).

Su etiología es desconocida, aunque la neuropatía diabética está presente en la mayoría de los casos. La autosimpatomía provocada por la neuropatía autónoma genera un reflejo vasomotor que aumenta el flujo sanguíneo (hiperemia) y abre los *shunts* arteriovenosos (83). Estos procesos favorecen asimismo la resorción del tejido óseo degenerando en una osteopenia (no asociada a una actividad osteoblástica reparadora) que hace frágil al hueso y susceptible de luxarse o fracturarse (84). Puede observarse en numerosos

casos que se ha producido tras un desencadenante traumático, como un esguince de tobillo, una caída o un trauma directo sobre el pie.

El Pie de *Charcot* tiene mayor incidencia en pacientes con diabetes *mellitus* Tipo 2 con una edad aproximada de 60 años que en los pacientes con diabetes *mellitus* Tipo 1, donde aparece sobre los 40-50 años de edad (85;86).

Clínicamente esta alteración hace que la extremidad inferior afectada (generalmente es de presentación unilateral) aparezca con un marcado eritema, tumefacción, edema e hipertermia local (87), y son estos signos los que establecen el diagnóstico, eminentemente clínico. Éste puede confirmarse mediante pruebas de diagnóstico por imagen, como la radiología simple. En fases iniciales pueden no observarse cambios significativos, pero transcurridos de 14 a 21 días se evidencian zonas de osteopenia y subluxaciones articulares; posteriormente podrán observarse luxaciones y fracturas óseas (88). Esta primera fase según la descripción de Eichenholz (89) se acompaña de eritema y edema en las partes blandas. Posteriormente en la fase de coalescencia el edema disminuye, dando así pie a la remodelación y consolidación ósea; procesos que ocurren en la tercera fase; la de reconstrucción.

El diagnóstico diferencial puede ser complejo; especialmente si el paciente presenta una úlcera sospechosa de padecer una osteomielitis, o se ha producido una trombosis venosa. Las diversas pruebas complementarias facilitaran realizar esta labor. El tratamiento del Pie de *Charcot* en fase aguda exige la inmovilización de la extremidad inferior afectada y el control del edema mediante vendajes compresivos tricapa, yesos de descarga o botas neumáticas (90;91). El tratamiento de la fase crónica incluye el diseño y elaboración de plantillas ortopédicas de descarga y calzados a medida para alojar las deformidades del pie y evitar su avance, así como la reulceración. La alternativa quirúrgica se reserva a casos asociados a ulceraciones recurrentes (92), pero sus resultados dependen de las características propias de cada paciente.

## Úlcera del Pie Diabético

---

La **úlcer**a del Pie Diabético aparece en gran medida a consecuencia de la EVP y la neuropatía diabética, por lo que en consulta podremos encontrar tanto úlceras neuropáticas como úlceras isquémicas, así como una combinación de ambas denominadas úlceras neuro-isquémicas. La presencia de estas complicaciones, así como la localización de la úlcera van a ser fundamentales para el éxito del proceso de tratamiento y para evitar una amputación. En este sentido, las úlceras localizadas en el antepié (zona metatarsal y dedos) con un buen flujo vascular van a ser las que mejor respondan al tratamiento, y por tanto, las que precisen menos amputaciones (93).

- ❖ **Úlcera neuropática:** representan del 50% al 60% de las lesiones en el Pie Diabético. Se localizan en zonas sometidas a grandes presiones como las cabezas de primero y quinto metatarsiano, las cabezas metatarsales centrales, el talón, y el pulpejo y dorso de los dedos debidas a un compromiso con el calzado. El tejido perilesional suele ser hiperqueratósico, indoloro y el lecho de la úlcera puede variar entre el tejido de granulación sano, los esfacelos, la hipergranulación (granuloma) o comprometer a planos profundos como el tendón y el hueso.
- ❖ **Úlcera isquémica:** son de esta etiología aproximadamente del 10% al 15% del total de las lesiones del Pie Diabético. Debido precisamente a que su origen radica en la falta de irrigación sanguínea, se localizan preferentemente en zonas distales: talón, pulpejos de los dedos y espacios interdigitales, donde el aporte sanguíneo se encuentra más comprometido. En estos casos el tejido perilesional puede presentarse eritematoso y el lecho de la úlcera habitualmente muestra tejido necrótico. En ausencia de neuropatía estas úlceras son muy dolorosas.
- ❖ **Úlcera neuro-isquémica:** este grupo abarca del 20%-30% hasta un 45% (94) de las lesiones del Pie Diabético. Combinan tanto el

componente isquémico como el neuropático. Pueden localizarse en el pie en zonas tales como la superficie plantar y lateral de las cabezas metatarsales, dorso de las articulaciones interfalángicas, pulpejos de los dedos, etc.

Se estima que tras la cicatrización de una úlcera y transcurridos 1,3 y 5 años de seguimiento, el 34%, 61% y 70% de pacientes, respectivamente, van a desarrollar una nueva úlcera (95;96).

La etiología de estas lesiones y sus características van a ser los factores que nos van a permitir clasificarlas. Para realizar esta tarea, existen diversos sistemas de clasificación. El más extendido es la escala de Wagner (97) (Tabla 1), que clasifica las úlceras en seis grados basándose en su profundidad. Sin embargo, no incluye mención ni distinción alguna entre lesiones isquémicas o la presencia de infección, por lo que actualmente se considera incompleta.

Grado	Lesión
0	Ausente; pie de riesgo
1	Úlcera superficial
2	Úlcera profunda
3	Úlcera profunda con absceso (osteomielitis)
4	Gangrena limitada
5	Gangrena extensa

Tabla 1: Escala de Wagner.

En el año 1998, un grupo de estudio de la Universidad de Texas (55) desarrolló una nueva escala (Tabla 2) que incluye tanto la profundidad de la lesión como la presencia de isquemia e infección. La escala de Texas combina estos parámetros para facilitar la clasificación de las lesiones además de mostrar una asociación fiable entre el incremento del riesgo de amputación y la necesidad de practicar un cirugía de revascularización (98). A diferencia de la escala de

Wagner, la escala de Texas puede usarse como un instrumento predictivo de la cicatrización de las úlceras (98; 99).

	0	I	II	III
A	Lesión pre o postulcerosa completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso	Herida que penetra en tendón o cápsula	Herida que penetra al hueso o articulación
B	Lesión pre o postulcerosa completamente epitelizada con infección	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con infección	Herida que penetra en tendón o cápsula con infección	Herida que penetra al hueso o articulación con infección
C	Lesión pre o postulcerosa completamente epitelizada con isquemia	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con isquemia	Herida que penetra en tendón o cápsula con isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con isquemia
D	Lesión pre o postulcerosa completamente epitelizada con infección e isquemia	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con infección e isquemia	Herida que penetra en tendón o cápsula con infección e isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con infección e isquemia

Tabla 2: Escala de la Universidad de Texas.

Existen otros sistemas de clasificación como la escala *PEDIS* (Tabla 3), cuyo nombre es el acrónimo de los términos ingleses de:

- ❖ *Perfusion*: perfusión.
- ❖ *Extensión / Size*: extensión, tamaño.
- ❖ *Depth*: profundidad.
- ❖ *Infection*: infección
- ❖ *Sensation*: sensibilidad (neuropatía diabética)

Este sistema fue desarrollado por el Consenso Internacional en Pie Diabético (ICDF)(54).

	1	2	3	4
Perfusión	Normal	EVP moderada	EVP grave	
Extensión (cm <sup>2</sup> )				
Profundidad	Superficial (piel)	Tejido celular subcutáneo, músculo o tendón	Hueso y/o articulación	
Infección	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Sensibilidad	Presente	Ausente		

Tabla 3: Escala *PEDIS*.

#### Tratamiento de la úlcera del Pie Diabético

---

El cuidado de la úlcera del Pie Diabético incluye no sólo la preparación del lecho de la lesión, la cura local y las terapias de descarga; sino que es fundamental el control de las complicaciones asociadas, el entorno socio-familiar del paciente y su estado psicológico (100). Por tanto, el enfoque de la atención al paciente diabético ha de ser multidisciplinar.

Debe evaluarse inicialmente la úlcera prestando especial atención a su localización, tamaño (101), profundidad, tejido del lecho (granulación, hipergranulación, esfacelo, necrosis), estado de la piel perilesional (sana, hiperqueratósica, macerada, necrótica), presencia de edema, descarga purulenta o drenaje de exudado (atendiendo a su cantidad y composición), tratamientos previos (tanto locales como sistémicos) y tiempo de evolución de la úlcera. Esta evaluación ha de repetirse periódicamente para asegurarse de la efectividad del tratamiento.

La **preparación de lecho de la úlcera** es vital para facilitar la acción de los apósitos de cura local. Previo lavado con solución salina estéril o similar y



esponja de colágeno, ha de eliminarse el tejido esfacelado y/o necrótico que pueda actuar como un medio de crecimiento bacteriano y por tanto, pueda facilitar la infección de la úlcera (102). La eliminación de estos tejidos mediante el desbridamiento mecánico o quirúrgico además va a permitir cuantificar de forma objetiva las dimensiones reales de la lesión y establecer un pronóstico de cicatrización (103;104).

En la actualidad, la preparación del lecho de la úlcera se lleva a cabo prestando atención a cada componente del acrónimo *TIME* (105):

**T** = Tejido no viable o deficiente (del inglés *tissue*).

**I** = Infección o inflamación (del inglés *infection*).

**M** = Desequilibrio de la humedad (del inglés *moisture*).

**E** = Bordes de la herida (del inglés *edge*).

Dependiendo de las características de cada paciente y de cada úlcera; se elegirá un método de desbridamiento u otro. Se prefiere en cualquier caso el desbridamiento quirúrgico, pues es el más rápido y eficaz. Como demostraron Steed *et al.*, el desbridamiento agresivo de una úlcera diabética conlleva una cicatrización más rápida comparada con las lesiones que se desbridan de forma inapropiada o no se desbridan en absoluto (106). La actuación sobre la infección requerirá un tratamiento antibiótico adecuado y la eliminación de las biopelículas (*biofilms*) que generan un retraso en la cicatrización de la úlcera. El mantenimiento de la humedad en el lecho de la úlcera acelera la proliferación de los fibroblastos, pero un exceso de ésta generará una maceración que asimismo retrasará la cicatrización. El mantenimiento en buen estado de los bordes perilesionales facilitará la proliferación y migración de los queratinocitos y por tanto, la aproximación de dichos bordes que conlleva una reducción del tamaño.

El siguiente paso es realizar la **cura local** de la lesión mediante el apósito mas adecuado. La elección del apósito viene determinada por las características de la úlcera, y ha de adecuarse a cada paciente y al momento evolutivo (107). Existen numerosas familias de apósitos que se clasifican según su indicación: antibacterianos para evitar y/o controlar la infección de la úlcera, apósitos

absorbentes para facilitar el control del exudado, estimulantes de la granulación, etc. El apósito ideal descrito por Turner (108;109) debería reunir las siguientes características:

- ❖ Ser biocompatible.
- ❖ Proteger la úlcera de agresiones físicas, químicas y microbiológicas.
- ❖ Mantener húmedo el lecho de la úlcera y seca y sana la piel perilesional.
- ❖ Permitir un manejo óptimo del exudado y el intercambio gaseoso.
- ❖ No dejar residuos en la lesión y ser adaptable a cualquier localización.
- ❖ Deber ser de fácil aplicación y de retirada indolora para el paciente.

La aplicación de apósitos con **plata** (*argentum*; Ag) ha experimentado un gran avance en los últimos años. Se encuentran en varias presentaciones (por ejemplo, asociada a hidrofibra de hidrocoloide (110), a carbón activado (111), a una espuma de poliuretano, etc.) Por sus propiedades bacteriostáticas (bactericidas en algunos casos) se aplican durante 7 a 14 días para evitar la infección local de la úlcera y tras una intervención quirúrgica. Sin embargo, revisiones recientes han demostrado que no existen ensayos clínicos suficientes que avalen su aplicación; la cual no supone una ventaja significativa frente a la aplicación de otros tipos de apósitos (112).

La aplicación de **terapia de presión negativa** es asimismo otro tratamiento disponible para las úlceras de Pie Diabético. Empezó a desarrollarse en el año 1989 por los doctores Louis Argenta y Michael Morykwas en la Universidad de Wake Forest en Carolina del Norte (EE.UU.)(113).

Se trata de una terapia que acelera la cicatrización de heridas agudas y crónicas mediante la estimulación de la proliferación del tejido de granulación, el aumento de la perfusión sanguínea local, reducción local del edema y retirada del exudado. Asimismo, se ha demostrado que puede reducir la carga bacteriana de la úlcera y al promover la cobertura de la lesión, tiene cierto efecto de prevención de la infección (114).

Esta terapia está contraindicada en casos de heridas malignas, presencia de necrosis o infecciones sin tratamiento y exposición de vasos sanguíneos o

vísceras. Ha de tenerse especial precaución en su uso en caso de pacientes con trastornos de la cicatrización o anticoagulados y en presencia de fístulas. Puede aplicarse tanto en régimen hospitalario como ambulatorio, reduciendo el periodo de hospitalización, la necesidad de atención de enfermería y los costes de tratamiento (113).

Su uso en úlceras de Pie Diabético favorece la cobertura del hueso expuesto tras una intervención quirúrgica y la proliferación del tejido de granulación tras haberse realizado un desbridamiento quirúrgico de todo el tejido necrótico y desvitalizado. En este sentido, es de gran utilidad para evitar el estancamiento del proceso de cicatrización (115;116).

Otro aspecto fundamental en el tratamiento de la úlcera de Pie Diabético es la **descarga**. Su misión fundamental es redistribuir las presiones a las que se ve sometida la úlcera durante el proceso de cicatrización (117) (descarga temporal), pero también tras haberse cumplido éste (descarga definitiva). Para ello, ha de ser totalmente compatible con los demás elementos del tratamiento.

Para realizar una **descarga temporal** puede emplearse diferentes métodos, como los fieltros adhesivos, las botas removibles, los yesos de contacto total, etc. Los fieltros adhesivos son compuestos de lana y algodón que, previo diseño, se adhieren a la superficie adjunta a la zona a descargar. Son una forma sencilla y rápida de descargar una úlcera, pero transcurridas de 48 a 72 horas pierden grosor y resultan ineficaces, por lo que hay que proceder a su recambio. Son de gran utilidad en la descarga de las úlceras plantares, en especial si se coloca un mínimo de 15 Mm. de grosor y se combinan con el uso de un calzado posquirúrgico de tacón posterior o medios zapatos (*half shoes*) (118). Sin embargo, durante su colocación hay que tener precaución con el llamado “*efecto de transferencia de presiones*”, según el cual la carga que disipemos de una zona del pie va a recaer en otra, que puede no estar preparada para recibirla y soportarla. Por tanto, es necesario conocer la biomecánica del pie de nuestro paciente para elaborar una descarga eficaz.

Las botas removibles neumáticas (fabricadas en plásticos o fibras ligeras) son férulas de inmovilización que pueden emplearse también en combinación con

los fieltros adhesivos para realizar una descarga y controlar el edema y la inflamación de la extremidad inferior (119). Permiten caminar durante su porte y tienen aplicación en casos de fracturas óseas, distensiones ligamentosas, esguinces, úlceras de Pie Diabético y también en el Pie de *Charcot* (120;121).

Los yesos de contacto total (*total contact cast*, TCC) son el método más eficaz de descarga (estándar dorado; *gold standard*) (122), pues permiten moldear una descarga individualizada y el paciente no puede retirárselo, por lo que no existen problemas de falta de adherencia al tratamiento (123). Pese a ello, presentan importantes limitaciones: es preciso un profesional experimentado para colocarlos y son incompatibles con la mayoría de procesos de cura local. Actualmente existen estudios que han demostrado la ventaja de uso de las botas neumáticas frente a este tipo de descarga (124), que en algunos casos presentan una eficacia muy similar para la cicatrización de úlceras plantares (125).

La misión de los procedimientos de **descarga definitiva** es, una vez cicatrizada la úlcera, evitar la reulceración o el desarrollo de nuevas lesiones. Deben cumplir también la tarea de devolver al paciente a la vida activa y restaurar, en la medida de lo posible, su calidad de vida.

El diseño y fabricación de ortesis plantares termoconformadas individualizadas para cada paciente y la calzadoterapia son partes fundamentales de este tipo de descarga (126). El calzado para el Pie Diabético puede modificarse con elementos externos como balancines de descarga y ayuda a la deambulación (127), cuñas de retropié, descargas selectivas, etc. El material con el que se fabriquen ha de respetar la piel del pie, no incorporar elementos dañinos en su interior o costuras pronunciadas y adaptarse al pie del paciente. Para ello, ha de poseer una longitud y un volumen adecuados que permitan la incorporación de las plantillas ortopédicas, asegurar la estabilidad del pie mediante una sujeción con cordones o *velcro* y no dejar ningún elemento de la anatomía del pie al descubierto. El paciente debe encargarse de su mantenimiento y cuidado así como de asegurarse que no exista ningún cuerpo extraño en su interior cuando llegue el momento de calzárselo (128).

El empleo de un calzado terapéutico adecuado supone una reducción de hasta el 53% en la tasa de amputación de los pacientes diabéticos (129).

La fabricación asimismo de una ortesis digital de silicona de baja densidad que actúa como protección de las zonas conflictivas o de roce mejorará la seguridad del paciente. Además, con este material pueden elaborarse prótesis digitales o rellenos para zonas amputadas que, simultáneamente a su actividad protectora van a realizar la labor de compensar la biomecánica del pie afectado (130). En determinadas ocasiones puede plantearse la realización de una **descarga quirúrgica** para remodelar puntos de presión digitales y/o metatarsales cuya finalidad es evitar una posterior ulceración del pie (131).

## 1.8 La infección en el Pie Diabético

Los procesos infecciosos en el pie se conocen desde tiempos remotos; por ejemplo, la gangrena del pie fue descrita en el año 1000 a.C, y desde entonces han supuesto un peligroso aspecto de la patología del pie. No fue hasta la segunda mitad del Siglo XX cuando se logró un importante avance en su prevención y tratamiento, y este hecho se debió al descubrimiento y síntesis de los antibióticos de amplio espectro (132).

La infección representa una complicación muy frecuente en las úlceras de Pie Diabético y es responsable de numerosos inconvenientes como el retraso de la cicatrización y un incremento de los costes sanitarios.

Actualmente la infección se considera el principal factor de riesgo para una amputación en el paciente diabético, por delante de la isquemia de la extremidad inferior. Se considera que aproximadamente el 50% de las úlceras diabéticas se infectarán, en 1 de cada 5 casos estas infecciones derivarán a una amputación (32).

Por ello, cuanto más tiempo se retrase el diagnóstico y el tratamiento, será inevitable contener el avance de la enfermedad, la pérdida de tejido sano y la posibilidad de una amputación mas proximal, con el consiguiente riesgo para la supervivencia del paciente (133).

### **Definición**

---

Se define la infección como “la invasión y proliferación de microorganismos en un huésped que generan un daño tisular y puede estar o no asociada a una respuesta inflamatoria” (59). La Academia Americana de Cirujanos (76) la define como la consecuencia de la entrada, crecimiento y actividades metabólicas de los microorganismos sobre los tejidos del huésped. White *et al.* (2001) definieron la infección como la presencia y multiplicación de bacterias en los tejidos corporales, dando como resultado un daño celular secundario a un

metabolismo competitivo entre éstas bacterias y la flora cutánea normal, la presencia de toxinas, la replicación intracelular y las respuestas inmunes antígeno-anticuerpo (134).

Sin embargo, es preciso aclarar que la presencia de microorganismos en una úlcera o herida, por si misma, no implica una infección. Se asume que cualquier solución de continuidad de la barrera protectora cutánea se va a ver contaminada y colonizada por diversas especies de bacterias, tanto patógenas como saprofitas. La colonización es la norma en las úlceras de Pie Diabético y generalmente, no interfiere en la cicatrización.

La multiplicación de las bacterias en la úlcera puede alcanzar el nivel llamado **colonización crítica**; si la carga bacteriana presente es  $\geq 10^5$  Unidades Formadoras de Colonias (UFC) /  $\text{cm}^2$  o gr. de tejido se alcanza este estado, en el cual se considera que los microorganismos son capaces de sobrepasar las barreras defensivas del huésped, interferir en la correcta cicatrización de la úlcera e invadir los tejidos. Sin embargo, no se produce una sintomatología infecciosa como tal y no se considera que se haya producido una infección franca (76; 135).

Cuando las bacterias superan las  $10^5$  UFC /  $\text{cm}^2$  o gr. de tejido se produce una **infección** y por tanto, se observan síntomas inflamatorios e infecciosos en la lesión. No obstante, algunas especies bacterianas, por su especial virulencia (toxicidad), son capaces de generar una infección a concentraciones mas bajas. Por ejemplo, los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos segregan toxinas que permiten una rápida diseminación a través de los planos titulares y son capaces de producir infecciones clínicas con una baja carga bacteriana ( $10^2 - 10^3$  UFC/gr.), al igual que ocurre con algunas cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (76;117).

## **Incidencia y costes**

---

Las infecciones en pacientes diabéticos son 10 veces más frecuentes y graves que en la población no diabética (136). Su incidencia es de 36.5 casos por cada 1000 personas al año (32). El diabético va a tener un riesgo mas alto de desarrollar una osteomielitis (137). Aproximadamente de un 20% a un 66% de las infecciones en el Pie Diabético afectan a estructuras óseas (58), entre ellas las infecciones de la cortical y de la médula ósea (osteomielitis) suponen de un 30% a un 80% (59;60); más del 90% de estos casos se asocian a una úlcera infectada (68). En pacientes no diabéticos, la incidencia de osteomielitis es de un 17% a un 26%, asociada principalmente a la complicación de una úlcera por presión (UPP) (138).

Además, la infección representa el principal motivo de ingreso hospitalario en los pacientes diabéticos (139). Un 20% de estos ingresos son motivados por problemas del pie como las úlceras del Pie Diabético (140), y las estancias hospitalarias derivadas de estas úlceras son un 60% más prolongadas que en pacientes que no las padecen (141).

Asimismo, los costes derivados del tratamiento de una úlcera infectada en el pie superan a los del tratamiento de lesiones no infectadas, debido principalmente a varios factores. En primer lugar, se precisan más actos quirúrgicos y antibióticos de elevado precio, y en segundo lugar, se hace necesario un periodo de curas y observación más prolongado. Además, el coste se incrementa más cuanto mayor sea la profundidad de la infección (17).

## **Factores de Riesgo**

---

En los pacientes diabéticos, la disfunción metabólica y de los sistemas nervioso, vascular e inmune, junto a la pérdida de integridad tisular, la disfunción leucocitaria y polimorfo nuclear predisponen al padecimiento de infecciones. Los niveles elevados de glucosa asimismo deterioran la función inmunitaria de los neutrófilos (142), al igual que el déficit de albúmina se ha



asociado a un incremento de las infecciones, mortalidad y morbilidad postoperatoria por retraso en la cicatrización (143).

Por consiguiente, cualquier factor que influya en la ulceración y retraso de la cicatrización de úlceras se considera *per se* un factor de riesgo para la infección. Anteriormente se han enumerado dichos factores, a los que podemos sumar duración de la diabetes de más de 10 años, neuropatía diabética, EVP, alteraciones biomecánicas, sexo masculino, etc.

Lavery *et al.*, (74) en un estudio sobre 151 pacientes diabéticos identificaron como factores de riesgo determinantes para una infección: heridas penetrantes hasta el hueso, úlceras crónicas, lesiones cuya evolución supere los 30 días y la presencia de EVP. También son de consideración el padecer múltiples lesiones, una larga evolución de las mismas (103) y una afectación en profundidad. La isquemia del pie la asociaron a una mayor gravedad de la infección y a un enmascaramiento del eritema de alerta. Las lesiones de origen traumático se asocian con mayor frecuencia a la infección debido a que generan un mayor daño tisular, haciéndose más susceptibles de necrosis e infección.

## **Fisiopatología**

---

Como se ha comentado, la infección se desarrolla cuando se alcanza un número determinado de bacterias en los tejidos afectados. Los factores de riesgo anteriormente citados favorecen la entrada, diseminación y multiplicación de las bacterias. La pérdida de la protección cutánea condiciona la penetración bacteriana; y la inmunopatía presente en los diabéticos va a provocar defectos en la función leucocitaria, la quimiotaxis y la capacidad fagocítica (144-146).

Una vez establecidas, las bacterias poseen mecanismos propios para asegurarse la supervivencia. Algunas especies de *Clostridios*, *Streptococos* y algunas *Pseudomonas* producen exotoxinas y enzimas que dañan los tejidos del huésped y facilitan su avance. La producción de hemolisinas, fibrinolisin

hialuronidasas pueden provocar muerte local de eritrocitos, fibrina y tejido conectivo, debilitando la capacidad para contener el proceso infeccioso y retrasando la reparación y re-epitelización de la lesión (147).

La inflamación extensa puede conducir a una interrupción trombotica del aporte sanguíneo, provocando la muerte celular. La posibilidad de que se asocie a la necrosis crea un medio excelente para la proliferación de bacterias anaerobias altamente perjudiciales y dañinas (142).

### **Diagnóstico clínico y pronóstico**

---

El diagnóstico de las infecciones del Pie Diabético es eminentemente clínico. Signos y síntomas clínicos como dolor, rubor, calor y tumor indican inflamación, que habitualmente se debe a una infección bacteriana, entre las que se pueden encontrar impétigo, celulitis, abscesos, erisipelas, gangrena, mionecrosis, osteomielitis, fascitis necrosantes, etc. (148).

Otros signos tales como el crecimiento o proliferación de tejido frágil e inviable, aumento de la carga bacteriana (retraso de la cicatrización) (117;149) u olor fétido son altamente sospechosos de infección (150-152).

Por tanto, es vital realizar correctamente la anamnesis al paciente y anotar en su historia clínica la presencia de estos signos y síntomas, debido a que son vitales en la tarea de clasificar la infección presente y valorar el riesgo que conlleva para la supervivencia de la extremidad (153).

Karchmer y Gibbons en 1994 propusieron una sencilla clasificación de las infecciones (154) en tres tipos:

1. Infecciones leves, que no representan un riesgo para la extremidad: aparece celulitis de menos de 2 cm. de extensión y úlceras superficiales. Habitualmente pueden ser tratadas en régimen ambulatorio.
2. Infecciones moderadas o graves, que representan una amenaza para la extremidad: celulitis más extensa y úlceras profundas. Habitualmente precisan ingreso hospitalario y su coexistencia con osteomielitis es frecuente.

3. Infecciones amenazantes de la vida del paciente, con celulitis masiva, abscesos profundos y fascitis necrosantes. Se suelen asociar a signos de toxicidad sistémica e inestabilidad metabólica. Precisan de cirugía con carácter urgente.

Sin embargo, este sencillo sistema obviaba numerosos signos clínicos que podía presentar el paciente, con lo que tras la práctica clínica continuada se hizo necesaria una mejora de esta clasificación.

A tal efecto y diez años después, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*IDSA*) elaboró una guía clínica que recoge dicho protocolo (60), posteriormente revisado y ampliado (155) (Tabla 4). Esta escala es aceptada internacionalmente para la clasificación de las infecciones del Pie Diabético; dividiéndolas en lesiones sin evidencia clínica de infección (Grado 1) y aquellas que están infectadas (Grado  $\geq 2$ ). Asimismo, se ha aceptado como una herramienta predictora de la evolución y pronóstico de la infección (156).

No debe olvidarse que las manifestaciones sistémicas (fiebre, escalofríos, leucocitosis, linfadenopatías, incremento de la velocidad de sedimentación globular) pueden estar ausentes hasta en un 50% de los pacientes diabéticos (76;157). Cuando estos signos se presentan la infección es considerada de gravedad (19).

Las pruebas encaminadas a obtener registros de estos sucesos han de estar combinadas siempre con la clínica del paciente y de la infección, por lo que no son útiles como método único de diagnóstico (158).

Evidentemente, la sospecha clínica de infección puede confirmarse mediante la realización de otras pruebas diagnósticas como los cultivos microbiológicos, la histopatología o las pruebas de diagnóstico por imagen.

Característica	Infección leve – moderada	Infección severa
Presentación	Progresiva	Aguda o muy progresiva muy rápida
Ulceración	Implica sólo la piel	Penetra a tejidos subcutáneos
Tejidos implicados	Epidermis, dermis	Fascia, músculo, articulación, hueso
Celulitis	Mínima (menos de 2 cm. Alrededor de la zona)	Extensa, distal a la inflamación
Signos locales	Inflamación limitada	Inflamación severa, crepitación, bullas, necrosis o gangrena
Signos sistémicos	Ninguno o mínimos	Fiebre, escalofríos, hipotensión, confusión, leucocitosis
Control metabólico	Anormal (hiperglucemia)	Severa hiperglucemia, acidosis, azoemia, alteraciones electrolíticas
Estado vascular	Mínimamente implicado (pulsos normales o reducidos)	Pulsos ausentes, ITB ó IDB disminuido
Factores de riesgo	Ninguna o mínima (queratosis, úlcera)	Escara, cuerpo extraño, herida punzante, absceso, marcado edema, prótesis e implantes

Tabla 4: Características clínicas útiles en determinar la severidad de la infección.

Asimismo, Frykberg *et al.* han correlacionado la presencia de sintomatología clínica con la escala *PEDIS* (100) (Tabla 5).

Evidencia clínica de infección	Severidad	Grado PEDIS
Úlcera sin supuración y ausencia de síntomas inflamatorios.	No infectada	1
Presencia de 2 o más síntomas inflamatorios (supuración, eritema, dolor, rubor, calor o tumor), pero con celulitis / eritema extendido menos de 2 cm. desde los márgenes de la úlcera e infección limitada a la piel o el tejido subcutáneo superficial, sin complicaciones locales o alteración sistémica.	Leve	2
Infección (como en el apartado anterior) en un paciente metabólicamente estable pero que tiene una de las siguientes características: celulitis que supera los 2 cm., linfangitis, extensión a la fascia superficial, absceso en tejidos profundos, gangrena o implicación de músculo, tendón, articulación o hueso.	Moderada	3
Infección en un paciente con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (presenta fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión arterial, confusión mental, vómitos, leucocitosis, acidosis, azoemia o severa hiperglucemia).	Severa	4

Tabla 5: Guía clínica de la *IDSA* para la clasificación de las infecciones del Pie Diabético.

Recientemente, Lipsky *et al.* (2009) han desarrollado una nueva escala de clasificación de las lesiones y úlceras de Pie Diabético; enfocándola hacia la predicción del éxito o fracaso del tratamiento. Dicha escala se engloba en el marco del estudio *SIDESTEP* (159).

Una maniobra clínica de gran utilidad en el diagnóstico de infecciones óseas como la osteomielitis (OM) es la palpación de hueso transulcerosa (*Probing to bone*). Consiste en introducir un estilete metálico romo estéril en la cavidad

ulcerosa en busca del contacto con el tejido óseo. Resulta también de utilidad para descubrir trayectos fistulosos. Esta prueba ha demostrado una sensibilidad del 66%, una especificidad del 85% y un valor predictivo positivo del 89% para el diagnóstico de la osteomielitis (160). Esta prueba sigue siendo válida para descartar la presencia de osteomielitis, sobre todo de poblaciones con una alta prevalencia de infecciones óseas (58).

## **Diagnóstico microbiológico**

---

Para la realización de **pruebas microbiológicas** es precisa la obtención de una muestra que posteriormente se incubará en el laboratorio. Pueden obtenerse a través del exudado o supuración de la úlcera así como conseguirse una muestra de tejido blando u óseo para realizar el diagnóstico.

Las muestras de exudado pueden obtenerse por varios procedimientos. Un método rápido y sencillo de obtenerlas es mediante un hisopo de algodón estéril, o bien mediante la aspiración con jeringa y aguja. La mayoría de los autores consultados al respecto indican que las muestras son más fiables cuanto mayor sea la profundidad a la que han sido obtenidas (59;60;161-163), ya que cualquier microorganismo presente en la profundidad de la úlcera es muy probable que también esté en la superficie (164).

Los cultivos con hisopo han sido reconocidos como técnicas algo imprecisas porque contienen un alto número de microorganismos colonizadores y con demasiada frecuencia omiten los verdaderos patógenos. Sin embargo, pueden ser obtenidos por cualquier profesional sanitario de cualquier tipo de lesión, excepto aquellas cubiertas completamente por una escara seca (165).

Existen varios métodos para recoger cultivos con hisopo:

1. **Método simple:** consiste en pasar la torunda de algodón por la superficie de la úlcera.
2. **Técnica Z:** consiste en realizar un barrido superficial en *zig-zag* a través de la úlcera, mientras simultáneamente se realiza una rotación de la torunda entre los dedos pulgar e índice.

3. **Técnica *Levine*:** consiste en rotar la torunda de algodón a través de un área de 1 cm<sup>2</sup> de la úlcera durante 5 segundos (166), ejerciendo la presión suficiente para extraer fluido (exudado) del lecho lesional o de los tejidos perilesionales. Esta técnica se ha revelado como la más eficaz, reportando datos de sensibilidad del 90% y especificidad del 57%. Sus resultados se correlacionan con los de los cultivos de tejido en más de un 78% de los casos (167).

Las muestras obtenidas con hisopo son capaces de identificar con precisión los patógenos implicados en las infecciones de Pie Diabético que no afectan al hueso, sobre todo en los estadios iniciales de estas infecciones (por ejemplo, en los Grados 1-2 de la escala de Wagner, pero no en el Grado 3) (165). Pero, transcurrido un periodo de evaluación (aproximadamente 15 días), es preciso guiar el tratamiento basándose en el perfil microbiológico obtenido con las muestras de tejido profundo (168).

A pesar de ello, globalmente los resultados de estos cultivos coinciden con los de los cultivos de tejido y biopsias en un rango que oscila entre un 62% - 90%, siempre que se recolecten y procesen de la forma adecuada.

La aspiración de fluidos con jeringa y aguja es un método más eficaz, pero precisa de un entrenamiento previo y de un protocolo de seguridad y asepsia más estricto al considerarse una prueba invasiva. Resulta de utilidad en algunos casos de osteomielitis (169). Kessler *et al.* (2005) la compararon con los cultivos con hisopo, obteniendo una media de aislamiento de microorganismos significativamente más baja (1.09 frente a 2.04 del cultivo de hisopo;  $p < 0.02$ ) y confirmación microbiológica de la infección en un 76% de los pacientes (en un 48% de los casos obtuvieron infecciones monomicrobianas).

Sin embargo, la biopsia y cultivo de tejido siguen considerándose el mejor método microbiológico para el diagnóstico de estas infecciones, como afirmaron Mackowiak *et al.* en 1978 (170). Su uso se reserva a determinados casos debido a su complejidad y a los trastornos para el paciente, y en ningún caso se emplean en úlceras sin evidencia clínica de infección (161). La biopsia

de hueso reporta tasas de sensibilidad y especificidad de un 95% y un 99%, respectivamente (171).

Los hemocultivos pueden emplearse si el paciente presenta sintomatología sistémica o se sospecha de la presencia de sepsis (172). No son útiles en la identificación de agente causal, y siempre deben asociarse a cultivos de la úlcera (163;173).

Dentro del laboratorio de microbiología, las muestras, tanto de exudado como de tejido serán sembradas en medios de cultivo (agar sangre, agar *McConkey*, medio de *Thayer-Martin*, etc.) e incubadas a una temperatura constante de 35° C – 37° C durante 20 a 24 horas, pudiendo variar estos plazos dependiendo de otros parámetros como el tamaño de la muestra, la temperatura ambiental, etc. Puede realizarse entonces también una tinción de *Gram*. La visualización de bacterias por este método en combinación con los cultivos de hisopo son sugestivos de colonización crítica si la carga bacteriana supera las 10<sup>6</sup> UFC/por gramo (174).

Habitualmente se realizan cultivos cualitativos para identificar el microorganismo, pero éstos no son válidos para cuantificar su densidad o diferenciar la colonización de la infección. Los cultivos cuantitativos solucionan este problema y mejoran la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la muestra. Recuentos superiores a las 15 UFC por placa de un mismo microorganismo son diagnósticos de infección por éste, y permiten diferenciarlos de los colonizadores (174). Sin embargo, por su complejidad se sustituyen en la práctica clínica diaria por los cultivos semicuantitativos, más sencillos de procesar y que tienen resultados similares (175;176).

En los últimos tiempos se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico como la reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*; *polymerase chain reaction*) que son prometedores de cara a un futuro inmediato en la tarea de identificar microorganismos patógenos de meros colonizadores, microorganismos multirresistentes, peligrosas bacterias productoras de neurotoxinas o de crecimiento muy lento (como las *Micobacterias*), acortando así también los plazos de diagnóstico (177;178) incluso a un único día (179).



## Diagnóstico por imagen

---

Estas pruebas representan una forma de diagnóstico rápida, pero en ocasiones sus costes son elevados, así como su potencial invasivo. Son especialmente útiles en el diagnóstico de infecciones con afectación ósea (180), como las osteítis y las osteomielitis.

La **radiología simple** es el método más sencillo y barato, aunque no es el más inmediato ni eficaz. Practicar un análisis radiológico va a permitirnos localizar e identificar zonas de erosión u destrucción ósea, secuestros óseos, burbujas de gas (en casos de infecciones necrosantes), así como para establecer un diagnóstico diferencial entre la osteomielitis y el Pie de *Charcot*. En las osteomielitis la radiografía muestra anormalidades óseas después de 10 a 20 días (hecho que puede retrasar el diagnóstico definitivo), y transcurrido este periodo entre el 40% y el 70% del hueso infectado habrá sido reabsorbido (181;182).

La **resonancia magnética nuclear** (RMN) y los **escáneres** con leucocitos o isótopos radioactivos (gamma grafías con galio, Tc<sup>99</sup>, In<sup>111</sup> etc.) son medios más caros y que requieren de un equipamiento especial y personal altamente cualificado (183). Por este motivo su empleo se reserva a casos especiales y se aplican a su vez en aquellos pacientes en los que no se muestra evidencia clínica de infección o no se han obtenido resultados claros con otras pruebas más sencillas. La **ecografía** puede emplearse a su vez para establecer un diagnóstico de presunción que ha de ser confirmado *a posteriori*. Sin embargo, la histopatología a partir de un fragmento óseo obtenido perioperatoriamente se revela como el estándar dorado del diagnóstico, además de ser una técnica barata en comparación con otras (180) (Tabla 6).

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Radiología simple (184)	69,2	80
RMN (180)	78	60
Escáner de leucocitos (180)	91	67
Ecografía (185)	78,6	80
Gamma grafía (185)	83,3	75
Histopatología (180)	92	60
Cultivo con hisopo (165)	93	96
Palpación transulcerosa de hueso (160)	66	85

Tabla 6: Comparativa entre el diagnóstico por imagen y el microbiológico.

### Clasificación de las bacterias

---

Las bacterias son responsables de multitud de infecciones en el ser humano, desde simples celulitis hasta complejas mionecrosis. Su gravedad depende de las características propias de cada bacteria y también de las del huésped en el que se desarrolla la infección. La **virulencia** de una bacteria es la capacidad que ésta posee para generar un daño sobre sus tejidos huésped. Varía en cada especie y cepa bacteriana, pero se ve potenciada por la acción de las toxinas.

Las exotoxinas; aquellas que se vierten al exterior celular habitualmente demuestran una mayor toxicidad que las endotoxinas, que se vierten en el espacio intracelular y muestran afinidad por un blanco específico (186).

Asimismo, la virulencia de una u otra especie depende también de la expresión de genes habitualmente codificados, que en presencia de una densidad celular determinada se expresan e incrementan la virulencia de la bacteria. Este fenómeno se denomina *quórum sensing*.

Las **biopelículas** (*biofilms*) son micro colonias bacterianas protegidas por una matriz extracelular compuesta de biopolímeros que les otorgan estabilidad estructural y protección. La formación de estas micro colonias favorece la

resistencia bacteriana a los tratamientos (187;188) y su presencia se traduce en un retraso de la cicatrización cuando se presentan en un medio adecuado, por ejemplo una úlcera o una herida. Se estima que hasta un 80% de las infecciones persistentes implican a bacterias en forma de biopelículas (189).

Determinadas bacterias poseen una habilidad especial para formarlas, entre ellas *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Se ha sugerido que la sola presencia de estas bacterias puede generar un retraso en la cicatrización (190;191) en combinación con la disfunción inmunitaria del diabético, pero sin provocar una infección franca. Se hace entonces necesaria la actuación sobre estas estructuras para facilitar la acción de los agentes antibacterianos (192;193).

Existen miles de especies bacterianas que según sus características morfológicas y metabólicas se clasifican en varios grupos. La antigua clasificación de Bergey; actualizada en 1994 sitúa las bacterias en 4 categorías mayores: *eubacterias Gram negativas*, *eubacterias Gram positivas*, *micoplasmas* y *arqueobacterias* (de escaso interés médico).

A este respecto, cabe destacar que los dos primeros grupos se denominan bacterias *Gram* debido al resultado de su visualización directa tras la tinción de *Gram*, desarrollada en Dinamarca por Christian Gram en 1884. Ésta es una tinción compuesta (o diferencial) que permite observar la morfología y diferenciar las bacterias en dos grupos: *Gram* positivas y *Gram* negativas y que consta de cuatro pasos. En primer lugar, la preparación obtenida a partir de la muestra microbiológica se tiñe con un colorante de carácter básico (violeta de genciana), para a continuación añadir lugol (una solución yodada) u otro mordiente para aumentar la afinidad entre la célula y el colorante. En tercer lugar, se decolora la preparación con alcohol – acetona y por último se colorea con safranina o fucsina. Como resultado, las bacterias *Gram* positivas retienen el colorante inicial y se muestran de una tonalidad violeta oscuro. Por el contrario, las *Gram* negativas se decoloran y quedan rojas a consecuencia de colorante de contraste añadido en el último paso.

La capacidad para mostrarse de un color u otro depende principalmente de la composición de la pared bacteriana de cada género (Figura 3), siendo en los *Gram* positivos una pared gruesa y uniforme compuesta por mureína (también denominada peptidoglicano) y ácidos teicoicos, que no existen en los *Gram* negativos y otorgan a estas bacterias una alta capacidad antigénica.

Opuestamente, los *Gram* negativos presentan una pared delgada pero dotada de una estructura mucho más compleja. Su capa de mureína es verdaderamente delgada, presentando externamente a ésta una membrana externa formada por dos láminas: la externa es lipopolisacárida y la interna es fosfolipídica. La capa más externa se forma con un hidrato de carbono antigénico llamado antígeno O y lípido A que son los desencadenantes de su potencial antigénico y responsables de la fisiopatología del *shock* séptico.

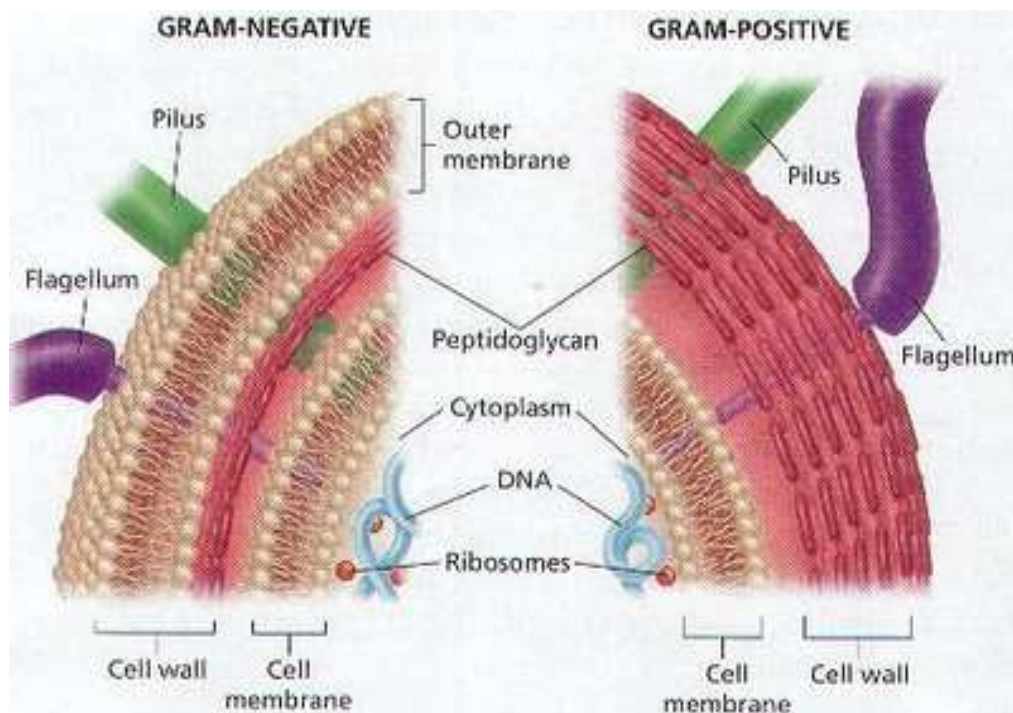


Fig. 3: Diferencias de la pared bacteriana de bacterias *Gram* positivas y negativas (194).

A continuación se realiza una breve descripción de cada grupo bacteriano como paso previo a desarrollar la microbiología propia de las infecciones del Pie Diabético:

1. ***Staphylococcus* y otros micrococos:** los estafilococos son cocos *Gram* positivos que pueden aparecer aislados, en parejas, en cadenas cortas o en racimos irregulares. Sus diámetros oscilan entre las 0,7 y las 1,2  $\mu\text{m}$ . Aunque *S. aureus* produce típicas colonias convexas doradas (por carotenoides) y *S. epidermidis* (*S. albus*) genera colonias blancas, se emplea el test de coagulasa para diferenciar cada clase taxonómica. *S. saprophyticus* generalmente no es patógeno. Algunas cepas más patógenas de *S. aureus* son coagulasa-positivas y pueden causar o no hemólisis. El crecimiento de los cocos *Gram* positivos es inhibido en medios de cultivo para *Gram* negativos como el azul de metileno, la eosina o el agar *McConkey*. La mayoría de cepas estafilocócicas son productoras de penicilinasas que destruyen el anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas. Actualmente se usan agentes semi-sintéticos (desarrollados en la década de 1960) como la meticilina, oxacilina, cloxacilina y nafcilina en el tratamiento de infecciones por estos microorganismos. Las siguientes enzimas y toxinas son consideradas importantes en infecciones humanas causadas por estafilococos:

1.1. Coagulasa: *S. aureus* produce dos tipos: la libre y la fija; la primera de ellas es capaz de provocar la coagulación del suero humano. Esta característica es empleada para diferenciar *S. aureus* de *S. epidermidis*.

1.2. Enterotoxina: producida por muchas especies y capaz de provocar infecciones tóxicas alimentarias. Algunos organismos como *S. epidermidis* también pueden producir esta sustancia.

1.3. Toxina exfoliativa: producida por algunos estafilococos del grupo II y conocida por ser la causa del “síndrome de la piel escaldada”.

- 1.4. Leucocidinas: son proteínas extracelulares que pueden destruir las células blancas humanas, con especial actividad *in Vitro* frente a los polimorfo nucleares (PMN's).
- 1.5. Toxina del "síndrome del *shock* tóxico" (TSST-1): producida por *S. aureus*; es difícil que *S. epidermidis* la produzca.
- 1.6. Catalasa: el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) es convertida en agua ( $H_2O$ ) y oxígeno ( $O_2$ ) por la acción de esta enzima que sintetizan todas las cepas estafilocócicas.
- 1.7. Hialuronidasa: escinde el ácido hialurónico presente en la matriz del estroma del tejido conectivo.
- 1.8. Otras toxinas como *alfa*, *beta*, *gamma* y *delta* son producidas por *S. aureus* y generan daño tisular en su huésped.
2. ***Streptococcus***: los estreptococos son cocos *Gram* positivos de la familia *Streptococcaceae*, que tienden a aparecer en parejas o en cadenas. Sus propiedades hemolíticas (clasificación de Brown) han sido utilizadas para su clasificación:
  - 2.1. Hemólisis parcial (*alfa*): *S. viridans*, *S. faecalis*, *S. liquefaciens*, *S. salivarius* y *Aerococcus*.
  - 2.2. Hemólisis completa (*beta*): *S. pyogenes* (grupos de *Lancefield* A, B, C, D, E, F, G, L, M, P, U y V).
  - 2.3. Ausencia de hemólisis (*gamma*): *Enterococcus*.

La antigua clasificación de Bergey agrupaba los estreptococos en un grupo *pyogenes*, en un grupo *viridans* (*alfa* hemolítico), un grupo *enterococcus* y un grupo *lacticus*. Dado que no existe un único sistema de clasificación, la diferenciación depende de muchos factores, pero la

clasificación de Lancefield, basada en el grupo antigénico de la pared celular es muy importante. Las siguientes especies de estreptococos son consideradas importantes en infecciones humanas:

- a. Estreptococos Grupo A: incluye la mayoría de estreptococos hemolíticos como *S. pyogenes* que afectan a humanos. Las infecciones del pie causadas por este grupo incluyen erisipelas, infecciones supurantes, celulitis, impétigo, linfadenitis y septicemias.
- b. Estreptococos Grupo B: como *S. agalactiae*; son aislados en el *cervix* y en la vagina. En el pie, este grupo puede producir cuadros como la artritis séptica, osteomielitis, piodermitis y también septicemias.
- c. Estreptococos Grupo C: como *S. equisimilis*, *S. zooepidermicus*, *S. dysgalactiae* y neumococos como *S. pneumoniae* producen infecciones oportunistas en el pie de pacientes inmunocomprometidos.
- d. Estreptococos Grupo D: se incluyen tanto grupos hemolíticos como no hemolíticos. Enterococos como *S. faecalis*, *S. durans*, *S. liquefaciens* y no enterococos como *S. bovis* y estreptococos orales (*S. mutans*) que pueden estar implicados en infecciones en úlceras y heridas presentes en los pies.
- e. Estreptococos Grupo E: por ejemplo, *S. uberis*, que pueden ser hemolíticos parcial o totalmente y se aíslan con frecuencia en ganado como vacas y cerdos. No son particularmente importantes en el pie pero sí que pueden tener protagonismo en infecciones del sistema respiratorio.
- f. Estreptococos grupo F: como *S. anginosus* han sido aislados del tracto respiratorio superior pero también pueden infectar la sangre y las úlceras y heridas.

- g. Estreptococos grupo H: como *S. sanguis*, aislados con relativa frecuencia del tracto respiratorio humano.
  - h. Estreptococos grupo K: producen hemólisis parcial.
  - i. Estreptococos grupos L y M: son *beta*-hemolíticos; se aíslan en perros y también cerdos y pueden contaminar e infectar las heridas de los pies. Tienen una especial tendencia a la formación de abscesos.
  - j. Estreptococos grupo N: como *S. lactis* y *S. cremoris*: pueden aislarse en leche y suero de animales domésticos y de granja.
  - k. Estreptococos grupo O: pueden producir hemólisis parcial o total y están especialmente implicados en endocarditis y otras infecciones cardíacas.
  - l. Estreptococos grupo R: se han aislado en pacientes afectados de meningitis.
3. **Neumococos:** diplococos y neumococos son patógenos principalmente pulmonares, meníngeos y del oído medio. No son muy comunes como contaminantes de las úlceras y heridas y son infrecuentes en la consulta de podología. Los tipos 1 a 4, 7, 8, 12 y 14 son altamente patógenos.
4. **Cocos Gram positivos anaerobios:** estos organismos son de crecimiento lento y difíciles de aislar e identificar, pero tienen tendencia a desarrollarse con facilidad bajo condiciones de ausencia de oxígeno. Un subtipo de éstos; los estreptococos microaerofílicos son aislados con relativa frecuencia de abscesos.



## 5. Cocos y cocobacilos *Gram* negativos.

5.1. *Neisseria*: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *N. lactamica*, *N. flavescens*, *N. mucosa*, *N. sicca* y *N. catarrhalis* son diplococos *Gram* negativos dispuestos en parejas con sus lados adyacentes aplanados. Las infecciones por *Neisseria* pueden implicar tanto especies saprofitas como patógenas. Crecen bien en el medio de *Thayer-Martin* y también en agar-chocolate.

5.2. *Acinetobacter*. y otros cocos *Gram* negativos están ampliamente difundidos en la naturaleza y son habitantes normales de la piel. Habitualmente no son patógenos, excepto en pacientes debilitados o con el sistema inmune comprometido o en aquellos con heridas infectadas u osteomielitis. Por ejemplo, *A. calcoaceticus* y *A. anitratus* son frecuentemente confundidos e identificados como especies de *Neisseria*.

5.3. *Veillonella* y otros cocos anaerobios *Gram* negativos: no son considerados habitualmente como patógenos en las infecciones del pie. Sin embargo, sí que se aíslan con frecuencia de la piel humana y de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

## 6. Bacilos *Gram* positivos.

6.1. Pequeños bacilos *Gram* positivos no esporulados.

6.1.1. *Corynebacterium* y difterioides: *C. diphtheriae*, *C. acnes*, *C. minutissimum* y otras especies son patógenas, se encuentran en el suelo y también en la piel humana. Recientemente se ha descubierto su implicación en casos de sepsis en pacientes con implantes prostéticos.

6.1.2. *Listeria* y *Lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. bifidus*, *L. casei* se aíslan en infecciones infantiles y de neonatos. *Erysipelothrix*

*rhusiopathiae* también se incluye en este grupo; genera artritis infecciosa y la llamada “enfermedad del pescador”.

6.1.3. *Nocardia* (aerobias) y *Actinomyces* (anaerobias): pertenecen al género *Fungi*; son hongos filamentosos ácido-resistentes que habitan normalmente en la piel y el tracto respiratorio superior y pueden producir los llamados “gránulos de azufre” en el pie de Madura. *N. brasiliensis* produce abscesos (micetomas) mientras que *N. caviae* produce osteomielitis. *N. farcinica* puede generar nódulos linfáticos supurantes y *N. transvalensis* ha sido encontrado en pacientes con micetomas en pacientes de la zona sur de África.

## 6.2. Grandes bacilos *Gram* positivos esporulados.

6.2.1. *Bacillus*: *B. subtilis*, *B. megaterium*, etc., son saprofitos del suelo y del agua, contaminantes habituales de laboratorio. *B. anthracis*, es además del agente causal del ántrax y *B. cereus* puede causar toxiinfecciones alimentarias.

6.2.2. *Clostridium*: existen más de 150 especies; el gas y el mal olor se asocian a contaminación clostridial. Las especies más frecuentemente asociadas a la mionecrosis (antiguamente denominada gangrena gaseosa) son *C. perfringens*, *C. sporogenes*, *C. novyi*, *C. bifermentans*, *C. tertium*, *C. septicum*, *C. putrificum* y otros. La toxina de *C. tetani* y *C. botulinum* es responsable de enfermedades humanas muy graves; como el tétanos y el botulismo.

## 7. Bacilos *Gram* negativos.

7.1. *Haemophilus*: especies como *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *H. aegyptius*, *H. vaginalis* crecen muy bien en medios como agar-chocolate con suplemento de CO<sub>2</sub> y son causa común de infecciones respiratorias, especialmente en niños.

7.2. *Enterobacteriaceae*: estos organismos son *Gram* negativos facultativos que habitan en el tracto gastrointestinal, urinario, el suelo, el agua y otros productos comunes. Es difícil su contaminación cruzada en caso de infecciones de úlceras y heridas del pie; salvo que se produzca un estado higiénico deficitario.

7.2.1. *Escherichia*: *E. aureescens*, *E. coli*, *E. freundii*. Algunas de estas especies poseen unos filamentos (llamados *pili*) que les facilitan su adhesión a la célula (186;195).

7.2.2. *Shigella*: *S. boydii*, *S. dysenteriae* y *S. flexneri*.

7.2.3. *Edwardsiella*: estas especies son frecuentes productores de cuadros diarreicos, abscesos e infecciones en los pies.

7.2.4. *Salmonella*: *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*, *Arizona (A. hinshawii)* y *Citrobacter (C. diversus, C. freundii y C. intermedium)* se aíslan en tortugas, marisco, pescado, pollo y cerdo. La ingestión de alimentos contaminados produce en el ser humano infecciones entéricas caracterizadas por cuadros diarreicos asociados a fiebre, náuseas y vómitos.

7.2.5. *Klebsiella*: *K. ozaenae*, *K. pneumonie* (bacilo de *Friedländer*), *Enterobacter* y *Serratia (S. liquefasciens, S. marcescens y S. rubiadea)* pueden ser aislados en úlceras y heridas del pie, especialmente en pacientes diabéticos. Muchas especies poseen cápsulas que les otorgan protección frente a la acción de los fagocitos y la activación del sistema del complemento.

7.2.6. *Proteus*: *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. vulgaris*, etc.: son hallados en el suelo, el agua y la flora fecal normal. Pueden hallarse en infecciones de los pies como resultado de una contaminación cruzada.

7.2.7. *Erwinia*: *E. herbicola* se pueden encontrar en la piel, heridas y abscesos. Puede causar bacteriemia si se asocia a las condiciones apropiadas, como por ejemplo bombas de infusión contaminadas.

7.2.8. *Yersinia* (anteriormente *Pasteurella*): por ejemplo *Y. enterocolítica*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis*; éste último es el agente causal de la peste o “muerte negra”. Además, algunas especies también son responsables de toxiinfecciones alimentarias.

8. Otros bacilos *Gram* negativos requieren CO<sub>2</sub> en un medio enriquecido para crecer adecuadamente. Entre ellos se incluyen *Campylobacter*, *Cardiobacterium*, *Actinobacillus*, *Bordetella*, *Brucella* y *Francisella*, que también son responsables de infecciones entéricas.

9. ***Pseudomonas* y otros bacilos *Gram* negativos:** *P. alcaligenes*, *P. acidovorans*, *P. pseudomallei*, siendo el patógeno más importante de este grupo *P. aeruginosa*. Son bacterias *Gram* negativas no fermentadoras, afines al agua y que se identifican por un dulzón olor frutal y una coloración verdosa. La luz ultravioleta puede usarse para mostrar su fluorescencia amarilla, azul o verde. Son constituyentes normales de la piel o patógenos oportunistas si se dan las circunstancias apropiadas (quemaduras, pérdida de la integridad cutánea o un alto índice de humedad, por ejemplo).

10. **Bacilos anaerobios *Gram* negativos:** se ha reconocido la implicación de estos microorganismos como patógenos en una gran variedad de infecciones del pie, especialmente en aquellas que se caracterizan por afectar a planos profundos. El término *Bacteroides* es utilizado para englobar todos los organismos anaerobios *Gram* negativos no esporulados, entre los que se incluyen los géneros *Bacteroides* (*B. pneumosintes*, *B. melaninogenicus*), *Fusobacterium* (*F. meningosepticum* y *Flavobacterium*) y *Leptotrichia* (*L. buccalis*).

11. ***Actynomicetes* y *mycoplasmas*:** son microorganismos que generan cuadros pseudo pleura-pneumoníacos y se aíslan de los pulmones, tracto

respiratorio, gastrointestinal, genitourinario, huesos y articulaciones. Ejemplos de este grupo son *M. hominis*, *M. salivarium*, *M. orale* y *M. pneumoniae*.

12. ***Rickettsiae***: son cocobacilos *Gram* negativos intracelulares que se transmiten mediante un organismo secundario (artrópodos y otros insectos) y generan cuadros clínicos de fiebre y urticaria: *R. akari*, *R. canada*, *R. mooseri*, *R. rickettsii*, *R. typhi*.

## Microbiología y bacteriología

---

El conocimiento de las especies bacterianas que se ven implicadas en la génesis de las infecciones del Pie Diabético es fundamental para asegurarse un tratamiento eficaz. Dependiendo del tipo de úlcera que presente el paciente, de sus características (nivel de exudado, profundidad), del tipo de muestra recogida y su transporte; pero también de los tratamientos previos recibidos, se podrán observar unas u otras especies de bacterias.

Existe disparidad en la literatura referente a la **media de microorganismos** que se aíslan según la muestra recogida. En la clásica revisión de Gerding (196) oscila entre 4,1 y 5,8 microorganismos, de los cuales 1,2 a 2,6 se corresponderían con especies anaerobias. Slater *et al.* (165) obtuvieron medias de aislamiento de 2,68 en cultivos recogidos mediante hisopo y de 2,50 en cultivos de tejido, mientras que Pellizzer *et al.* (168) obtuvieron unos resultados algo más ajustados (2,34 y 2,07 en muestras de exudado y tejido, respectivamente).

Respecto a las muestras de tejido óseo, Lavery *et al.* (197) obtuvieron una media de  $2,25 \pm 1,12$ ; y en muestras de tejido blando de  $2,86 \pm 1,20$ . Otros autores aportan medias de aislamiento mucho más bajas: de 1,20 (198), de 1,47 (199), de 1,52 (200) y de 1,60 (201), pero estas diferencias pueden deberse a un inadecuado procesamiento y transporte de las muestras. Que generaría la muerte de las bacterias anaerobias estrictas y por tanto, no se llevaría a cabo su cómputo en el total de microorganismos aislados. Con un

adecuado método de recogida, transporte al laboratorio y procesamiento de las muestras se obtienen medias más altas, como demostraron Citron *et al.* (202) en su estudio.

Respecto a la **bacteriología**, en las infecciones superficiales agudas y leves predominan los cocos *Gram* positivos, mientras que en las más profundas y graves suele haber presencia de mas de una especie bacteriana (infecciones polimicrobianas), con aparición de cocos *Gram* positivos, bacilos *Gram* negativos y anaerobios (135). Tradicionalmente se consideran en potencia patógenos a los *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, y otros como *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos *Gram* negativos tipo *Enterobacteriaceae*; tanto en las heridas agudas como en las crónicas.

Las bacterias **Gram positivas** se han revelado como la causa más frecuente de infección en el ser humano. *S. aureus* es causa primaria de infección y retraso de la cicatrización en las lesiones crónicas (164), y es la bacteria predominante en las infecciones tanto de los pacientes no-diabéticos (203) como los diabéticos (39;117;162;196;197;201;204-210), con una incidencia variable entre el 20% y el 73,6 %. También *Staphylococcus epidermidis* se presenta con bastante frecuencia (117), aunque clásicamente se ha considerado que poseía un papel secundario en este tipo de infecciones. Sin embargo, investigaciones recientes han descubierto que puede desempeñar el papel de patógeno principal en numerosos casos de infección (211), con especial atención en las úlceras de naturaleza isquémica (212).

En cuanto a las bacterias **Gram negativas**, diversos estudios han encontrado una mayor prevalencia de éstas frente a las *Gram* positivas. Es el caso del estudio de Cabeza de Vaca *et al.* (213), que las encontró en el 67% de las biopsias que realizaron, siendo *E. coli* la especie predominante (21%). La investigación de Bansal *et al.* (200) las encontró en el 76% de los casos, con especial protagonismo de *P. aeruginosa* (22%). Otra investigación con metodología muy similar sobre una muestra de 654 pacientes diabéticos obtiene resultados similares, encontrándose que las bacterias más frecuentes

pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* (48%) (214). Otros estudios realizados en Asia (199;215-219) sostienen también una mayor incidencia y prevalencia que oscila entre el 51,4% y el 56,7%; si bien estos resultados pueden deberse a la presencia de infecciones complicadas y profundas y a las características socio-culturales propias de estos pueblos, así como al abundante sector de población diabética existente en estos países. En otros estudios, como el de Ramakant *et al.*, se encontró que son las bacterias más frecuentes en los casos de infección monomicrobiana (235).

Estos microorganismos se muestran especialmente activos según se incrementa la profundidad de la úlcera (Grados II a V de la escala de Wagner) (39;214;220) y en infecciones sanguíneas (221). Por tanto, ha de considerarse que tienen un papel activo en las infecciones amenazantes de la extremidad. A menudo estos casos cuentan con flora mixta y bacterias de ambos tipos actúan de forma sinérgica para crear infecciones polimicrobianas (222).

Las **infecciones mixtas** se observan en un amplio rango, dependiendo de los métodos de procesamiento de las muestras y del tipo de estudio. Su frecuencia oscila, según diferentes autores, entre el 4% y el 83% (197;198;202;206;207;209;210;213;217;218). En estudios basados en la recogida de un único tipo de muestra su frecuencia es próxima al 6% - 10%; Kessler *et al.* (223) encontraron infecciones con implicación de una única bacteria en el 48% de los casos de biopsias y en un 19% de los casos de cultivo mediante frotis con hisopo, hecho que demuestra la alta sensibilidad de las biopsias para identificar el agente causal de la infección. Los frotis con hisopo resultan de utilidad en úlceras de grado 1 y 2 de Wagner; más que en úlceras a partir del grado 3, ya que identifican el 90% y el 65% de las bacterias implicadas en estos casos, respectivamente.

En la literatura consultada tan sólo se han encontrado dos estudios con mayoría de infecciones monomicrobianas. Son los de Gerding *et al.* y de Alcalá Martínez Gómez *et al.*, que las encontraron en 46% y un 59%, respectivamente (196;205).

La presencia de **anaerobios** en estas infecciones es muy frecuente, aunque no siempre aparezcan en el resultado del cultivo microbiológico. El estudio de Lavery de 1995 (197) mostró una incidencia del 14%. Ese mismo año, Gerding *et al.* (196) los obtuvieron en 1/5 (20%) de sus pacientes, y posteriormente, Citron *et al.* (202) los aislaron en un 48% de sus pacientes, pero atendiendo siempre a un correcto protocolo de recogida y procesamiento de las muestras microbiológicas.

Tampoco es despreciable la presencia de estos microorganismos en pacientes no diabéticos. La microbiota anaerobia se estima que está implicada en al menos un 38% - 48% de todas las lesiones, según las diferentes series consultadas. Se describe que el 30% - 50% de los abscesos cutáneos infantiles (224), el 50% de las heridas de origen traumático (225) y el 47% de las infecciones necrosantes de tejidos blandos (226) tienen una flora polimicrobiana aerobia y anaerobia. A este respecto, este tipo de infecciones se relaciona con una tasa elevada de amputaciones mayores, sobre todo aquellas asociadas a la afectación de músculo y fascia (64).

Los **microorganismos multirresistentes** se están convirtiendo en un importante problema, y los serán aún más en un futuro. Dentro de los *Gram* positivos, el ejemplo más claro es el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). En los países del sur de Europa (entre los que se incluye España) se estima que tiene una prevalencia que oscila entre el 25% y el 50%. En los hospitales españoles ha alcanzado una situación endémica desde el año 2002, manteniéndose su prevalencia constante entre el 23% y el 28% (227). En el resto del mundo aparece en torno al 35% - 70% de los aislamientos de *S. aureus* (204;212;213;228-231).

Sin embargo, estudios españoles han obtenido tasas de prevalencia más bajas que el resto de Europa, y se aproximan al 12% - 18% (205). Un estudio por Aragón Sánchez *et al.* (232) ha investigado recientemente sobre 176 cultivos óseos con presencia de *S. aureus* y SARM. Se obtuvo una frecuencia de aparición del 18% (36,8% del total de casos de infección por *S. aureus*) y asociación estadísticamente significativa de estas infecciones con la presencia de mayor temperatura corporal ( $p=0,002$ ), leucocitosis ( $p=0,01$ ), necrosis tisular



( $p=0,00$ ) y olor fétido ( $p=0,01$ ). Los pacientes afectados de osteomielitis por SARM precisaron más procedimientos quirúrgicos para su cicatrización, y los tiempos invertidos en este proceso son ligeramente superiores que en ausencia de SARM, pero sin significación estadística.

Otras bacterias *Gram* positivas como los *Staphylococcus* coagulasa negativos y los *Enterococcus* muestran resistencias bacterianas a los antibióticos cuya incidencia se aproxima al 65%, según datos del año 2002 (227).

Respecto a las bacterias *Gram* negativas, las especies multirresistentes se están haciendo cada vez más prevalentes, lo que dificulta su tratamiento (233). Globalmente, aproximadamente un 7% de las Enterobacterias son productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (213); especialmente *Escherichia coli*, que es resistente a combinaciones de antimicrobianos (amoxicilina – ácido clavulánico más ciprofloxacino, por ejemplo) en un 30% de sus cepas (205;234).

Otras especies también están incrementando su resistencia a los antibióticos; la presencia de éstas se ha relacionado con un peor control de la glucemia y con la exposición a un ambiente hospitalario, pero las estancias medias derivadas de estos casos son muy similares a las que generan las bacterias que no poseen resistencias a los antibióticos (217).

El estudio de Shankar *et al.* encontró hasta un 44% de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes (218). En Francia, un 14,1% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a cefotaxima. En los EE.UU., son resistentes a ceftazidima un 5%. En Latinoamérica, *E. coli* es multirresistente en un 4,5% de los casos en Uruguay y en un 12% en Chile y Méjico. *K. pneumoniae* en un 31% en Méjico y en un 56,6% en Brasil, lo que explica la alta tasa de infecciones graves, sanguíneas y septicemias de estos países (195;235).

## Tratamiento

---

El tratamiento de las infecciones del Pie Diabético ha de ser rápido y eficaz, de lo contrario la supervivencia de la extremidad estará seriamente amenazada. Se desaconseja el uso de antibióticos en úlceras que no estén infectadas.

Su aplicación en estos casos no significa una ventaja terapéutica ni un acortamiento del periodo de cicatrización (236).

Inicialmente la antibioterapia será empírica, para a continuación seleccionar un antibiótico guiándose por el resultado de los análisis microbiológicos (158;236-238). Las infecciones de carácter leve y moderado pueden ser tratadas con antibióticos orales, pero las infecciones graves habitualmente requieren terapia intravenosa (IV) inicial (118;173;239).

Existe cierta controversia en cuanto a la duración del tratamiento se refiere. Varía entre 1 y 2 semanas para las infecciones de carácter leve a moderado del tejido blando y se extiende más de 6 semanas para las infecciones óseas profundas como la osteomielitis (155;238). Sin embargo, las guías clínicas contemporáneas recomiendan no basar el tratamiento de las infecciones profundas únicamente en los antibióticos. Sino combinar esta terapia con las intervenciones quirúrgicas que reportan muy buenos resultados al eliminar los focos sépticos y homogeneizar la evolución de la infección (64;204;232;240).

Respecto a la elección del antibiótico más adecuado, actualmente no existe evidencia científica suficiente para recomendar uno u otro agente. Nelson *et al.* han realizado un meta-análisis a partir de 23 ensayos clínicos aleatorios y controlados sin obtener un agente terapéutico ventajoso respecto a los demás disponibles (241). Por tanto, sigue siendo preciso identificar con precisión el microorganismo causal para guiar el tratamiento (242). A la hora de elegir uno u otro antibiótico hay que prestar atención a las características del paciente así como a las posibles interacciones y reacciones adversas del fármaco, en especial si el paciente presenta nefropatía diabética, donde puede desencadenarse una insuficiencia renal aguda y existe una mayor tendencia a la creación de resistencias bacterianas (243). La terapia antibiótica empírica ha de asegurar cobertura frente a microorganismos tanto *Gram* positivos como *Gram* negativos, así como frente a anaerobios. En lesiones por debajo de la cintura debe también proporcionar cobertura frente a especies entéricas por su especial riesgo de infección (244).

En presencia de necrosis, olor fétido o burbujas de gas en los tejidos ha de garantizarse también actividad frente a microorganismos anaerobios (54).

Lipsky *et al.* (60) aconsejan elegir el antibiótico en concordancia con la situación de la infección (Tabla 7).

Clasificación de los estadios de la infección en Pie Diabético y tratamiento antibiótico			
PEDIS	Gravedad de la infección	Manifestaciones clínicas	Antibiótico
1	No infectada	Úlcera o herida sin signos de infección	No precisa
2	Leve	Presencia de 2 o más síntomas inflamatorios (supuración, eritema, dolor, rubor, calor o tumor), con celulitis / eritema extendido menos de 2 cm. desde los márgenes e infección limitada a piel o tejido subcutáneo superficial, sin complicaciones locales o alteración sistémica.	Clindamicina Cefalexima Levofloxacino Moxifloxacino Ciprofloxacino Amoxicilina – Ácido Clavulánico
3	Moderada	Infección (como en el apartado anterior) en un paciente metabólicamente estable pero que tiene una de las siguientes características: celulitis que supera los 2 cm., linfangitis, extensión a la fascia superficial, absceso en tejidos profundos, gangrena o implicación de músculo, tendón, articulación o hueso.	Ceftriaxona Ampicilina - Sulbactam Ertapenem Linezolid ± Aztreonam Levofloxacino Moxifloxacino
4	Severa	Infección con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión arterial, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, azoemia o severa hiperglucemia)	Piperacilina- Tazobactam Levofloxacino Ciprofloxacino + Clindamicina Imipenem Vancomicina Ceftazidima

Tabla 7: Elección del antibiótico según la situación clínica (60).

El Documento de Consenso de las Sociedades Españolas de Cirugía General, Cirugía Vascular, Quimioterapia y Medicina Interna (173) aconseja la utilización

de la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico por vía oral para las infecciones leves causadas por cocos *Gram* positivos. El ertapenem intravenoso se reserva para las infecciones moderadas a graves, pues ofrece una óptima cobertura de los microorganismos *Gram* negativos. El resto de antibióticos ertapenémicos o la piperacilina combinada con tazobactam, linezolid o un glucopéptido para las infecciones de extrema gravedad, debido a que es necesario proporcionar cobertura también frente a organismos resistentes como el SARM y *P. aeruginosa*, que pueden formar biopelículas con relativa facilidad.

Más concretamente, se recomienda la administración de imipenem (sensibilidad del 94%-100%), meropenem o ertapenem (245) y metronidazol (sensibilidad de hasta el 98%) para actuar frente a las bacterias *Gram* negativas (39;198;199;201;208;215;246;247) y vancomicina frente a las *Gram* positivas (39). La combinación piperacilina – tazobactam ha mostrado actividad frente a un 98% de las cepas de bacterias *Gram* negativas entéricas (202). En algunos casos se recomienda también la administración de quinolonas (248).

Es preciso reseñar también que el abuso de algunos antibióticos genera una importante problemática de resistencias bacterianas y que entonces dejan de ser efectivos como terapia empírica. Es el caso del ciprofloxacino y la clindamicina, que actualmente presentan un alto índice de resistencia entre las bacterias más frecuentes (153;246), dando lugar a la aparición de microorganismos multirresistentes que en los últimos tiempos se están haciendo más prevalentes (227;229;249). Este fenómeno se está observando también incluso en los tratamientos locales con apósitos de plata (250;251).

Los antibióticos tópicos y antisépticos en el Pie Diabético reducen su campo de aplicación a infecciones de carácter muy leve en úlceras superficiales y no complicadas (252), ya que han demostrado cierto potencial citotóxico sobre las células reparadoras sin beneficio alguno asociado (253).

Una medida coadyuvante en el tratamiento de la infección en el Pie Diabético es la aplicación de **oxigenoterapia hiperbárica** a más de 1 atmósfera de presión.

Las infecciones graves y las necrosantes se asocian frecuentemente a una situación de hipoxia tisular. Esta situación en las lesiones isquémicas en particular ralentiza la actividad leucocitaria y altera el soporte de los fibroblastos y el colágeno necesarios para la angiogénesis capilar, además de crear un medio de crecimiento ideal para la proliferación de bacterias anaerobias.

La oxigenoterapia se administra en cámaras especiales, donde se sitúa al paciente y se le hace inhalar altas concentraciones de O<sub>2</sub> desde una mascarilla o por difusión desde la cámara. La inhalación de O<sub>2</sub> puro a presiones de 1.100 – 1.300 MmHg aumenta la presencia de esta sustancia en la circulación arterial, por lo que llega fácilmente al lugar de la lesión y favorece la muerte de los microorganismos anaerobios estrictos (254), facilitando la cicatrización (255;256). En un estudio por Kessler *et al.* (257) la aplicación del oxígeno mejoró la cicatrización de úlceras no isquémicas, doblando la tasa de cicatrización de úlceras en comparación a los tratamientos estándar, además de disminuir las estancias hospitalarias de estos pacientes (258). Este tratamiento puede emplearse también para disminuir la necesidad de amputaciones mayores, como han demostrado Kaya *et al.* (259)

Además, este tratamiento reduce el edema, incrementa la síntesis de colágeno, la angiogénesis capilar y acelera la re-epitelización de la zona lesionada. Su aplicación tópica sobre la lesión ha demostrado ser más efectiva que la sistémica, especialmente en lesiones abiertas con compromiso vascular (116).

Sin embargo, aunque este tratamiento pueda parecer espectacular, no ha de emplearse de forma aislada, sino combinada. Recientemente se está investigando también su potencial aplicación para mejorar el control glucémico y la arteriosclerosis presentes en estos pacientes diabéticos (260).

El desbridamiento quirúrgico del tejido infectado reduce la carga bacteriana que actúa sobre la lesión y por tanto ha de considerarse como una medida más de tratamiento. La práctica de incisiones para facilitar la inspección y el drenaje del exudado y pus; para a continuación irrigar y limpiar la úlcera y por último proceder a su cierre son pasos fundamentales en este proceso (261).

Por último, cabe recordar que los tratamientos para la infección del Pie Diabético fallan en aproximadamente un 5% - 20% de los pacientes. En estos casos se necesitan actuaciones más intensivas y enérgicas. Un 50% de los pacientes en los que falla el tratamiento antibiótico se ven expuestos a una amputación (178). Además, algunos estudios han obtenido tasas de recurrencia de la infección de hasta un 53%, (262) aún con un tratamiento adecuado, por lo que se hace imprescindible un adecuado control de los factores de riesgo y campañas de educación sanitaria dirigidas a la prevención de estas complicaciones.

## 2. ► Justificación

---

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

---

El planteamiento de este estudio surgió de las siguientes observaciones:

La diabetes *mellitus* representa la primera causa de amputación no traumática en España. El 85% de los casos de estas amputaciones se ven precedidas por una úlcera en el pie, y en estos casos más del 50% están infectadas.

Los pacientes diabéticos que acuden a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid son pacientes de altísimo riesgo de amputación, que llegan a dicha Unidad referidos en muchas ocasiones de sus hospitales de referencia y centros de salud. Esta derivación en la mayoría de los casos se produce tras haber pautado multitud de tratamientos para sus úlceras, sin haberse logrado la cicatrización de las mismas.

En algunos casos los pacientes acuden ya presentando amputaciones menores o amputaciones parciales de sus pies, hecho que les predispone para sufrir nuevas lesiones, que pueden verse a su vez infectadas. En otros casos, el inadecuado manejo de sus úlceras retrasa su cicatrización, exponiéndolas a reinfecciones que pueden desembocar en nuevos procedimientos de amputación, e incluso representar un riesgo vital para el paciente.

En la Unidad de Pie Diabético son tratados de forma integral mediante un procedimiento protocolizado encaminado a evitar y controlar la infección, incluyendo la administración del antibiótico adecuado guiado por cultivo microbiológico y una serie de curas seriadas que combinan simultáneamente métodos de descarga temporal de la zona con la aplicación de diferentes apósitos seleccionados de una gama terapéutica según las necesidades específicas de cada paciente.

Por tanto, es primordial la identificación del agente causal de la infección y su posterior control para lograr evitar el posible retraso en la cicatrización de estas



úlceras diabéticas. A su vez, el adecuado control de estos gérmenes disminuirá la posibilidad del desarrollo de nuevas complicaciones asociadas.

Atendiendo al tipo, género y especie del microorganismo aislado en el cultivo microbiológico procedente de la úlcera diabética pueden identificarse unas u otras posibles características clínicas y complicaciones, y elaborar un pronóstico según estos resultados que repercuta positivamente en el manejo y evolución de estos procesos.

## 3. ► Hipótesis

---

### **3. HIPÓTESIS**

---

“Los pacientes con infección en úlceras de Pie Diabético presentan características clínicas y generales diferentes dependiendo del tipo de bacterias aisladas en el cultivo microbiológico”

## 4. ► Objetivos

---

## 4. OBJETIVOS

---

Los objetivos que se marcaron en el estudio fueron los siguientes:

- 1) Analizar la microbiota de las infecciones en úlceras de Pie Diabético en base a las características clínicas y generales de los pacientes de la muestra de estudio.
- 2) Comparar las infecciones producidas por bacterias *Gram* negativas con las producidas por bacterias *Gram* positivas.
- 3) Determinar la influencia de las bacterias *Gram* negativas en el pronóstico de úlceras de Pie Diabético infectadas.

## 5. ► Material y Métodos

---

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 5.1 Tipo y duración del estudio.

Estudio observacional descriptivo, transversal y retrospectivo. Fue desarrollado en el periodo comprendido entre el mes de Enero del año 2009 y el mes de Diciembre del año 2010.

### 5.2 Población Diana

Pacientes diabéticos ulcerados y con sospecha clínica de infección de estas lesiones; que acudieron a consulta en la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

### 5.3 Muestra

Se incluyeron en la investigación un total de 201 pacientes con diabetes *mellitus* ulcerados.

### 5.4 Criterios de Inclusión

- ❖ Pacientes que aceptaron formar parte del estudio mediante la firma de un consentimiento informado.
- ❖ Pacientes de ambos sexos mayores de edad.
- ❖ Pacientes con diabetes *mellitus* Tipo 1 o Tipo 2, indistintamente de los tratamientos médicos o farmacológicos que recibieron en su control diabetológico.
- ❖ Pacientes con diabetes *mellitus* y úlcera presente en el momento del estudio, localizada a nivel inframaleolar.
- ❖ Pacientes que presentaron sospecha clínica de infección, determinada según el Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético; bien por la presencia de exudado purulento como de dos o más de los siguientes

síntomas de inflamación: dolor, rubor o eritema, calor, tumor o edema, mal olor, presencia de gas en los tejidos y linfangitis.

### 5.5 Criterios de Exclusión

- ❖ Pacientes con capacidades cognitivas alteradas y enfermedades mentales que lo incapaciten para la correcta comprensión de los requerimientos del estudio.
- ❖ Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en las 72 horas previas a la recogida de la muestra microbiológica.
- ❖ Pacientes con dificultades para acudir al protocolo de curas periódicas o realizar el seguimiento del estudio.

### 5.6 Métodos de recogida de información

La recogida de información se llevó a cabo siguiendo el **protocolo** establecido en la Unidad del Pie Diabético, consistente en la realización de una anamnesis completa al paciente, un *screening* neurológico, un *screening* vascular, toma de muestras microbiológicas para su cultivo y cura local de la lesión.

#### **Anamnesis:**

Se interrogó al paciente acerca de su tipo de diabetes, evolución, tratamientos farmacológicos recibidos, niveles de glucemia y hemoglobina glicosilada y antecedentes personales de comorbilidad.

#### **Screening neurológico:**

Consistió en una anamnesis al paciente sobre la presencia de sintomatología neuropática tal como cansancio, dolor, quemazón, adormecimiento u hormigueos, etc.(42; 45). Sus respuestas se anotaron y permitieron realizar una graduación de la importancia de estos síntomas. Para la exploración de la



sensibilidad superficial se empleó el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 Log 10 (*Sensifil*, Novalab Ibérica<sup>®</sup>, Madrid, España) (Figura 4).



Fig. 4: Monofilamento de Semmes-Weinstein.

El filamento se debe aplicar perpendicularmente a la superficie de la piel durante no más de 1,5 segundos hasta que se doble (Figura 5).



Fig. 5: Procedimiento de exploración neurológica con el monofilamento de Semmes-Weinstein.

En ese momento se está ejerciendo una fuerza de 10 gramos, que ha de ser aplicada en al menos 10 puntos de la superficie del pie; sin que el paciente tenga visión directa sobre la zona a explorar.

El monofilamento ha de cambiarse periódicamente, pues su duración se ve limitada por la cantidad de exploraciones que se realizan (263). Se consideró que existió un déficit sensitivo protector cuando el paciente era insensible a la prueba en cuatro o más puntos (264;265). Esta prueba ha mostrado una sensibilidad del 95% - 100% y una especificidad del 80%; en presencia de alteración de esta prueba se ha comprobado que existe un alto riesgo de ulceración (OR: 5,4; IC 95%: 2,6 – 11,6;  $p < 0,001$ ) (266;267).

La sensibilidad vibratoria se exploró mediante el instrumento denominado *biotensiómetro* o *neurotensiómetro* (Modelo *Horwell*, Novalab Ibérica<sup>®</sup>, Madrid, España). El dispositivo se aplicó sobre prominencias óseas (maleolos interno y externo, 1ª y 5ª cabezas metatarsales y articulación interfalángica del hallux) y se activó un rango de voltaje comprendido entre 0 y 50 voltios. El paciente presentó pérdida de sensibilidad en los puntos explorados si la vibración generada se percibió por encima de los 25 voltios (268) (Figura 6).



Fig. 6: Procedimiento de exploración neurológica con el biotensiómetro.

### **Screening vascular:**

El primer paso de este examen consistió en inspeccionar visualmente la piel de los pies del paciente en busca de zonas cianóticas o necróticas, telangiectasias, pigmentaciones y atrofia cutánea. Se observó asimismo el estado del aparato ungueal, detectando fragilidad ungueal o engrosamiento de la lámina (onicogrifosis).

Además, se preguntó al paciente por la presencia de dolor nocturno o en reposo, claudicación intermitente y antecedentes de otras enfermedades cardiovasculares (269).

A continuación se procedió a palpar los pulsos distales del paciente: pedio y tibial posterior. El primero de ellos se localiza lateralmente al espacio entre el 1º y el 2º metatarsiano; en la zona dorsal del pie, y el segundo inmediatamente detrás del maleolo tibial. Se anotó la presencia o ausencia de ellos, sin olvidar que entre el 8% y el 13% de la población no presenta pulso pedio de forma normal, y que el tibial posterior se encuentra ausente entre el 0,3% y el 10% de la población (57).

El siguiente paso fue determinar la presión transcutánea de oxígeno (T<sub>cpO<sub>2</sub></sub>) mediante un dispositivo especial (T<sub>cm400</sub>, Radiometer Ibérica®, Madrid, España) y la colocación de un electrodo con líquido conductor en la zona dorsal del pie y otro en la zona torácica del paciente (entre el primer y el segundo espacio intercostal) que ejercerá como valor de referencia.

La medición proporcionó el valor de la presión de perfusión local del O<sub>2</sub> desde el flujo sanguíneo hacia los tejidos adyacentes. Es un valor pronóstico de gran utilidad en la cicatrización de úlceras diabéticas y muñones (270), de tal forma que ésta se ve comprometida si la medición arroja un valor inferior a los 30 mmHg. (271).

La exploración se completó con la realización del Índice Tobillo Brazo (ITB) o índice de Yao. Para ello, se colocó al paciente en posición de decúbito supino con las piernas al mismo nivel que el corazón. Primero se registra su tensión

arterial sistólica braquial en ambos brazos, para a continuación colocar el manguito del esfigmomanómetro unos 5-10 Cm. proximal a la articulación del tobillo. Después se localizan los pulsos pedio y tibial posterior (como se ha explicado con antelación) y se coloca una sonda Doppler sobre ellos (*Huntleigh Healthcare Dopplex® II*, Cardiff, Reino Unido). Ésta ha de angularse de 45° a 60° en dirección inversa al flujo sanguíneo, hasta escuchar el sonido del flujo.

Entonces se insufla el manguito hasta 20-30 mmHg. por encima de la tensión sistólica braquial. Entonces se va dejando escapar el aire poco a poco y se registra el valor de la tensión arterial sistólica del segmento explorado, cuyo valor coincide con el momento en el cual desaparece el sonido del flujo.

Para finalizar se divide la cifra obtenida en el tobillo entre la del brazo (seleccionando siempre los valores más elevados), y se compara el resultado con los valores de referencia de la Tabla 8:

Valor	Estado
< 0,5	Isquemia crítica de MMII
0,6-0,8	Isquemia de MMII
0,9 – 1,3	Normalidad
> 1,4	Calcificación arterial

Tabla 8: Valores de referencia para el ITB (24).

En este sentido cabe destacar que la calcificación arterial y la esclerosis de Mönckeberg son muy frecuentes en los pacientes diabéticos. La calcificación de la túnica media arterial impide la oclusión de la luz del vaso sanguíneo al ser comprimido por el manguito a más de 200 mmHg. (272). Este proceso puede observarse hasta en el 60% de los pacientes diabéticos (272;273).

#### **Recogida de muestras microbiológicas:**

Antes de proceder a la recogida de las muestras para su posterior análisis microbiológico fue necesaria la preparación de la zona de la úlcera.

En primer lugar, se retiró cualquier apósito o vendaje que cubriera la úlcera. A continuación, y en los casos en los que fue necesario, se realizó un desbridamiento cortante cuya finalidad fue eliminar todo el tejido inviable y desvitalizado. Posteriormente se irrigó la zona con suero fisiológico estéril para la limpieza de la úlcera y se secó con gasas estériles aplicando simplemente una ligera presión. Una vez completados estos pasos se recogieron las muestras microbiológicas, cuya naturaleza determinó el proceso seguido posteriormente en función de si fueron muestras de exudado, de tejido óseo o de tejido blando:

#### Recogida de muestras de exudado:

Para la recogida de este tipo de muestras se realizó un único frotis simple de la úlcera mediante un hisopo estéril de algodón. A continuación, el hisopo se introdujo en un tubo plástico que incorpora un medio de transporte AMIES. (*Copan Innovation Italia S.p.a*<sup>®</sup>; Brescia, Italia) (Figura 7). La muestra de exudado se mantuvo a temperatura ambiente y se trasladó al laboratorio de microbiología en un plazo de tiempo no superior a dos horas.



Fig. 7: Recogida de muestras con hisopo estéril.

### Recogida de muestras de tejido óseo:

Los fragmentos óseos para cultivo microbiológico se obtuvieron de forma intraoperatoria durante la realización de desbridamientos quirúrgicos o en consulta de la Unidad de Pie Diabético cuando la naturaleza y profundidad de la úlcera facilitó su obtención a través de su propio trayecto.

En estos casos se empleó instrumental quirúrgico estéril de acero inoxidable: pinzas de Adson con dientes, mango de bisturí nº 3 y hojas de bisturí de acero al carbono estériles y desechables de los números 10 y 15 (*Swann-Morton*®, Sheffield, Inglaterra), dependiendo de la extensión de la úlcera. El fragmento de tejido obtenido se introdujo en un recipiente plástico estéril con medio de transporte incorporado (*Copan Innovation Italia S.p.a*®; Brescia, Italia) (Figura 8). La muestra se mantuvo a un rango de temperatura de 2° - 8° C y se trasladó al laboratorio de microbiología en un plazo de tiempo inferior a 15 minutos.

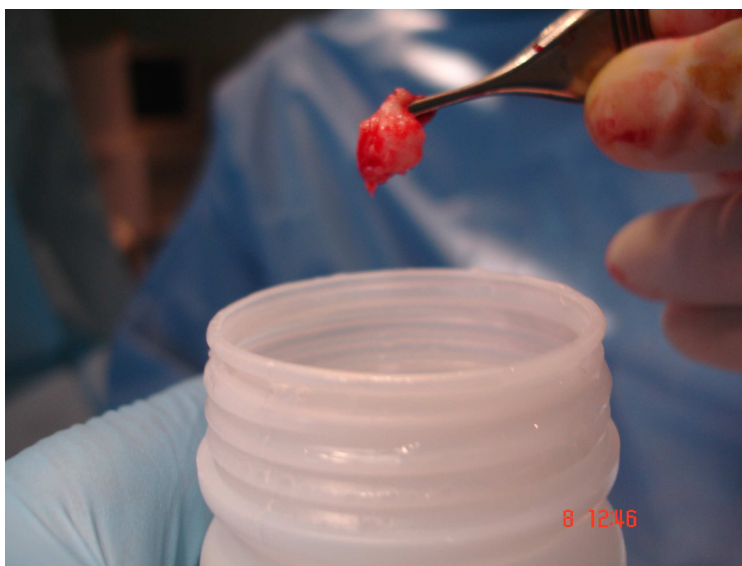


Fig. 8: Forma de transporte de las muestras de tejido óseo.

### Recogida de muestras de tejido blando:

Para la obtención de las muestras de tejido blando se procedió a realizar un desbridamiento cortante mediante instrumental quirúrgico estéril siguiendo los



pasos descritos en el apartado anterior. Se prefirió obtener la muestra de tejido de la úlcera de la mayor profundidad posible, y una vez extraída, se introdujo en un tubo plástico con medio de transporte *AMIES* (*Copan Innovation Italia S.p.a*<sup>®</sup>; Brescia, Italia), se mantuvo a una temperatura de 2° - 8° C y se remitió al laboratorio en los siguientes 15 minutos.

### **Procesamiento y cultivo de las muestras microbiológicas:**

En el momento en el que las muestras llegaron al laboratorio de microbiología se procedió a su sembrado en placas de Petri con medios de cultivo. Los medios de cultivo están compuestos por una mezcla de elementos nutritivos: proteínas, hidratos de carbono, oligoelementos y coenzimas, que constituyen un medio eficaz para el crecimiento de las bacterias.

A estos medios pueden incorporarse antibióticos y/o colorantes que a concentraciones determinadas son capaces de producir una inhibición selectiva del crecimiento de la flora bacteriana comensal permitiendo el crecimiento de microorganismos patógenos. En nuestro caso empleamos medios de cultivo sólidos que contienen agar-agar, un agente gelificante obtenido a partir de algas marinas. Se empleó el medio de cultivo agar-sangre como medio general y el agar *McConkey* como medio de cultivo selectivo.

La mayor parte de los microorganismos desarrollaron un crecimiento adecuado a una temperatura que oscila entre 35° y 37° C, y se hicieron visibles antes de 18 – 24 horas. A partir de la morfología de las colonias en crecimiento, de la capacidad de crecer a una temperatura determinada, de su capacidad de actuación sobre una sustancia determinada, el patrón de hemólisis, etc. (Figura 9), se estableció la sospecha de una especie bacteriana concreta. A partir de esa sospecha se desarrolló una secuencia de pruebas: examen directo (mediante microscopía), tinción de *Gram* y diferentes pruebas bioquímicas y serológicas que permitieron averiguar el tipo, el género y la especie de las bacterias implicadas.

Posteriormente, se empleó el método del disco de difusión con antibióticos para averiguar a qué antibióticos fueron sensibles las bacterias.

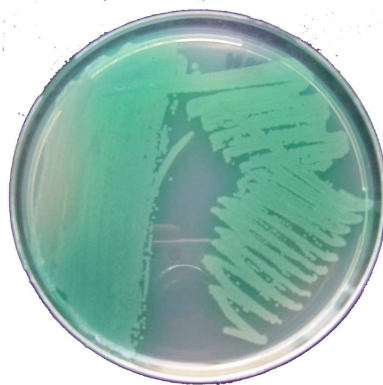


Fig. 9: Crecimiento bacteriano en una placa de cultivo.

### **Cura local de la lesión:**

Se llevó a cabo siguiendo el protocolo establecido y atendiendo a la naturaleza de la lesión y a las características del paciente. El procedimiento se lleva a cabo siguiendo el concepto del acrónimo *TIME* y empleando las opciones terapéuticas más favorecedoras para el paciente y la lesión acordes al momento evolutivo. Se prestó especial atención al tipo de úlcera (neuropática, o neuro-isquémica) (Figura 10), al estado de la piel perilesional, al tipo de tejido del lecho, al nivel de exudado, a la profundidad, etc., y en consonancia con éstos parámetros, se eligió el tratamiento más adecuado.

El protocolo de cura local de la Unidad de Pie Diabético incluye los siguientes pasos:

1. Lavado de la úlcera con suero fisiológico estéril a temperatura ambiente y secado con gasas estériles por presión.
2. Evaluación de la extensión y profundidad de la úlcera (sondaje a hueso con instrumental metálico romo y estéril), así como clasificación de los bordes perilesionales y el tejido del lecho.
3. Desbridamiento cortante mediante hoja de bisturí estéril de todo el tejido necrótico y/o desvitalizado. En su caso, remisión a los quirófanos para realizar desbridamiento quirúrgico.



4. Colocación de la descarga provisional personalizada para cada paciente, mediante fieltros auto-adhesivos (en grosores a partir de los 15 Mm.).
5. Cura local con el apósito más adecuado al momento evolutivo de la úlcera. Asimismo, instauración de un tratamiento antibiótico oral si es preciso.
6. Vendaje del pie con venda de gasa, protección de algodón y venda cohesiva o de crepé, dependiendo de las características de cada úlcera y cada paciente.
7. Descarga temporal de la zona afectada mediante zapatos posquirúrgicos de descarga o botas neumáticas removibles.
8. El periodo de revisión para una nueva cura local de la úlcera se estima generalmente en 48 a 72 horas.



Fig. 10: Valoración de la naturaleza de la úlcera.

### 5.7 Variables del estudio:

Las variables que se incluyeron en el estudio se especifican en la Tabla 9. Se incluye el tipo de variable, la fuente de la que se obtuvo la información y los valores que pudo adoptar cada una de ellas.

VARIABLE	TIPO	FUENTE	VALORES
Fecha de nacimiento	Fecha	Anamnesis	dd/mm/yyyy
Edad	Cuantitativa	Anamnesis	Expresada en años
Sexo	Cualitativa	Anamnesis	Masculino / Femenino
Tipo de diabetes <i>mellitus</i>	Cualitativa	Anamnesis	Tipo 1 / Tipo 2 ID / Tipo 2 NID
Evolución de la diabetes	Cuantitativa	Anamnesis	Expresada en años
Glucemia	Cuantitativa	Anamnesis	Expresada en Mg/Dl.
Hemoglobina glicosilada	Cuantitativa	Anamnesis	Expresada en %
A. cardiovasculares	Cualitativa	Anamnesis	Sí / No
Nefropatía diabética	Cualitativa	Anamnesis	Sí / No
Retinopatía diabética	Cualitativa	Anamnesis	Sí / No
Monofilamento (MSW) (afectación)	Cualitativa	Exploración neurológica	Sí / No
Biotensiómetro (afectación)	Cualitativa	Exploración neurológica	Sí / No
Pulso pedio y tibial posterior (palpación)	Cualitativa	Exploración vascular	Sí / No
Índice tobillo-brazo (ITB)	Cuantitativa	Exploración vascular	Valor de escala
Medición TcpO <sub>2</sub>	Cuantitativa	Exploración vascular	Expresada en mmHg.
Tipo de úlcera	Cualitativa	Consulta	Neuropática / Neuroisquémica
Clasificación de Wagner	Cualitativa	Consulta	Escala (ver Tabla)
Clasificación de Texas	Cualitativa	Consulta	Escala (ver Tabla)
Fecha de recogida de muestra.	Fecha	Consulta	dd/mm/yyyy

Tipo de muestra	Cualitativa	Consulta	Exudado / Tejido blando / Tej. óseo
Localización	Cualitativa	Consulta	1ª cabeza mtt. 5ª cabeza mtt. Cabeza mtt. central Mediopié Talón Hallux Dedos Otros
Tratamiento. ATB previo	Cualitativa	Consulta	Sí / No
Tipo de infección	Cualitativa	Cultivo	Monomicrobiana / Polimicrobiana
Número de bacterias	Cuantitativa	Cultivo	Número de microorganismos aislados
Bacteria(s) aislados*	Cualitativa	Cultivo	Especies bacterianas
Clase <i>Gram</i> *	Cualitativa	Cultivo	<i>Gram</i> positivo / <i>Gram</i> negativo
Antibiograma*	Cualitativa	Cultivo	Especificar antibióticos
Solución del proceso	Cualitativa	Historia clínica	Curas / Cirugía / Derivación / Sin datos / Exitus
Fecha de cicatrización	Fecha	Consulta	dd/mm/yyyy
Duración del tratamiento (cicatrización)	Cuantitativa	Consulta	Expresado en semanas

*\*Nota: las variables bacterias aisladas, clase Gram y antibiograma se recogieron por triplicado en función del número de microorganismos implicados en la infección.*

Tabla 9: Variables estadísticas incluidas en el estudio.

## 5.8 Características descriptivas de la muestra

### 5.8.1 Distribución por edad y sexo de la muestra.

La población estudiada presentó una media de edad de 60,11 años, con una desviación típica de  $\pm 10,76$  años. El valor mínimo de edad fue de 46 años y el máximo de 89 años.

Se estudiaron un total de 161 hombres (80,1%) y 40 mujeres (19,9%) (Fig. 11).

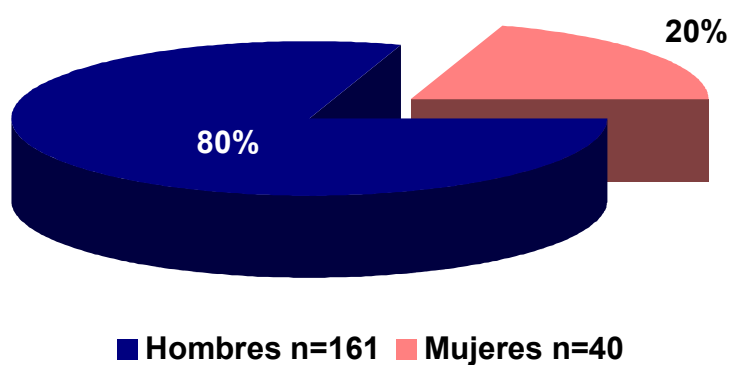


Fig. 11: Gráfico de distribución de frecuencias de sexo de la muestra.

### 5.8.2 Distribución por tipo de diabetes *mellitus* y evolución de la enfermedad.

La diabetes *mellitus* Tipo 2 insulino-dependiente se observó en 146 pacientes (72,6%). La diabetes *mellitus* Tipo 2 sin necesidad de administración de insulina se observó en 40 pacientes (19,9%), y la diabetes *mellitus* Tipo 1 se observó en 15 pacientes (7,5%). (Fig. 12).

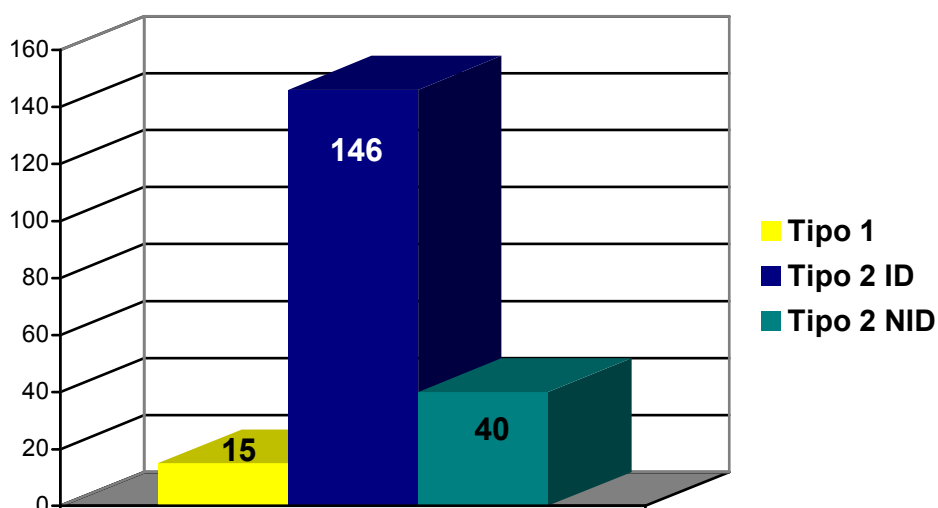


Fig. 12: Gráfico de distribución de frecuencias de tipos de diabetes *mellitus*.

La diabetes *mellitus* de los pacientes del estudio presentó una evolución media (expresada en años) de 11,91 años con una desviación típica de  $\pm 8,57$  años. El valor mínimo de evolución fue de 3 años y el máximo de 34 años. (Tabla 10).

	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>Evolución DM</b>	11,91	8,57	3	34

Tabla 10: Estadísticos descriptivos de evolución de la diabetes *mellitus*.

### 5.8.3 Distribución por glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>)

El valor medio de glucosa en sangre que presentaron los pacientes del estudio se situó en 146,38 Mg. /DL.  $\pm 31,70$  Mg/DL. El valor mínimo fue de 90 Mg. /DL. y el máximo, de 200 Mg. /DL.

El valor medio de la hemoglobina glicosilada que proporcionaron los pacientes del estudio se situó en 6,18 %  $\pm 0,65\%$ , con valores mínimo y máximo de 5% y 7,60%, respectivamente. (Tabla 11).

	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>Glucemia</b>	146,38 Mg/Dl.	±31,70 Mg/Dl.	90 Mg/Dl.	200 Mg/Dl.
<b>HbA1c</b>	6,18%	±0,65%	5%	7,60%

Tabla 11: Valores de glucemia y hemoglobina glicosilada de la muestra.

#### 5.8.4 Distribución por comorbilidad asociada

##### ***Antecedentes cardiovasculares***

---

72 pacientes (35,8%) del estudio presentaron algún tipo de antecedente de un evento cardiovascular asociado a su diabetes *mellitus* (Fig. 13). No se identificaron tales antecedentes en 121 pacientes (60,2%). Existieron 8 casos de pacientes de los que no se obtuvo tal información (4%).

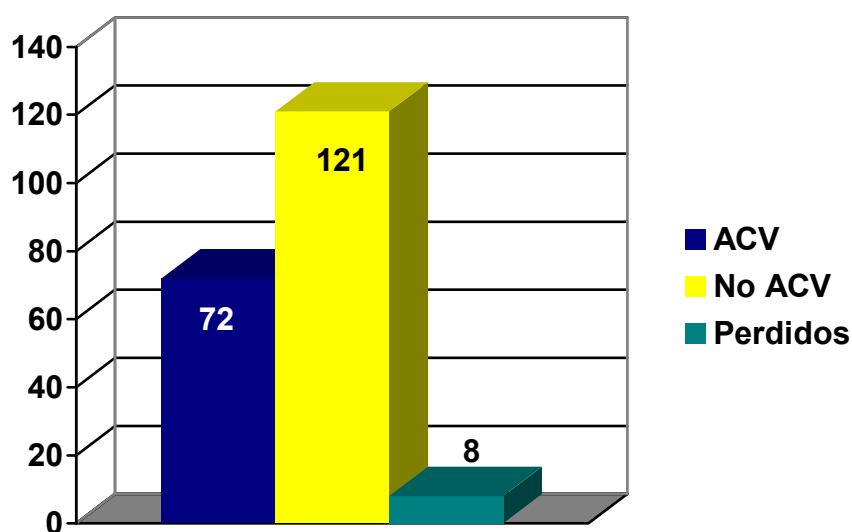


Fig. 13: Gráfico de distribución de frecuencias de antecedentes cardiovasculares.

##### ***Nefropatía diabética***

---

Presentaron afectación de la función renal asociada a su diabetes mellitus 23 pacientes (11,4%). En 178 pacientes (88,6%) no se produjo esta situación (Fig.14).

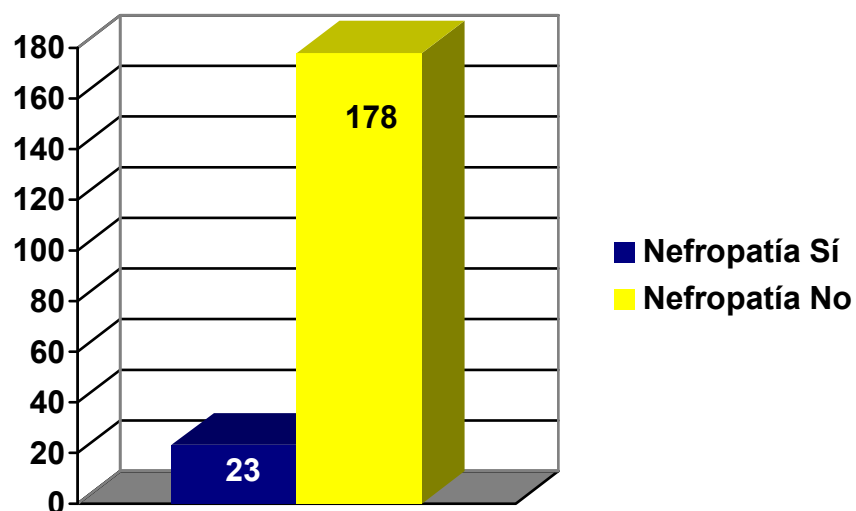


Fig. 14: Gráfico de frecuencias de antecedentes de nefropatía diabética.

### ***Retinopatía diabética***

---

Presentaron antecedentes de retinopatía diabética asociada a su diabetes *mellitus* 65 pacientes del total de la muestra (32,3%). Estos antecedentes no se presentaron en 136 pacientes (67,7%) (Fig. 15).

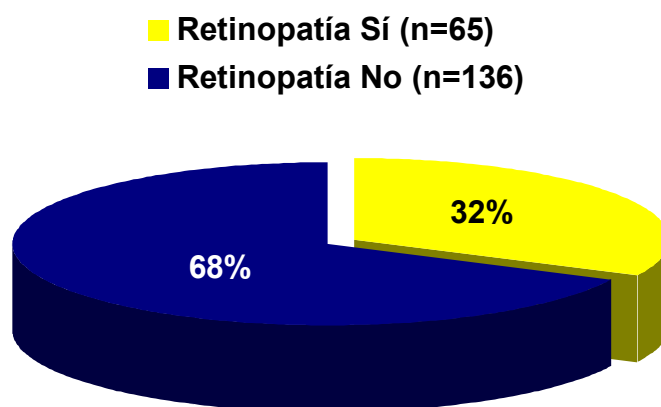


Fig.15: Gráfico de frecuencias de antecedentes de retinopatía diabética.

- ❖ **Afectación de la sensibilidad táctil superficial: monofilamento *Semmes-Weinstein*:** la exploración de la sensibilidad táctil superficial en el *screening* neurológico evidenció que 170 pacientes (84,6%) presentaron afectación de esta sensibilidad a la exploración en 10 puntos con el monofilamento. 28 pacientes (13,9%) la presentaron intacta. En la exploración hubo 3 casos perdidos (1,5%) (Fig. 16).

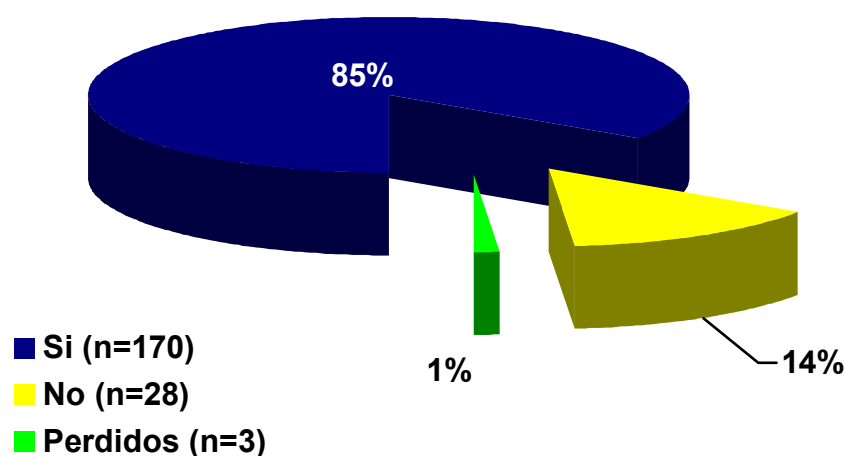


Fig. 16: Gráfico de distribución de afectación MSW en la muestra.

- ❖ **Afectación sensibilidad vibratoria profunda:** La exploración llevada a cabo con el *biotensiómetro* (o *neurotensiómetro*) durante el *screening* neurológico evidenció que presentaron afectación de la sensibilidad vibratoria profunda a la exploración con este dispositivo 174 pacientes (86,6%), mientras que los 24 restantes (11,9%) la presentaron sin afectación alguna. En esta exploración hubo 3 casos perdidos (1,5%) (Fig. 17).



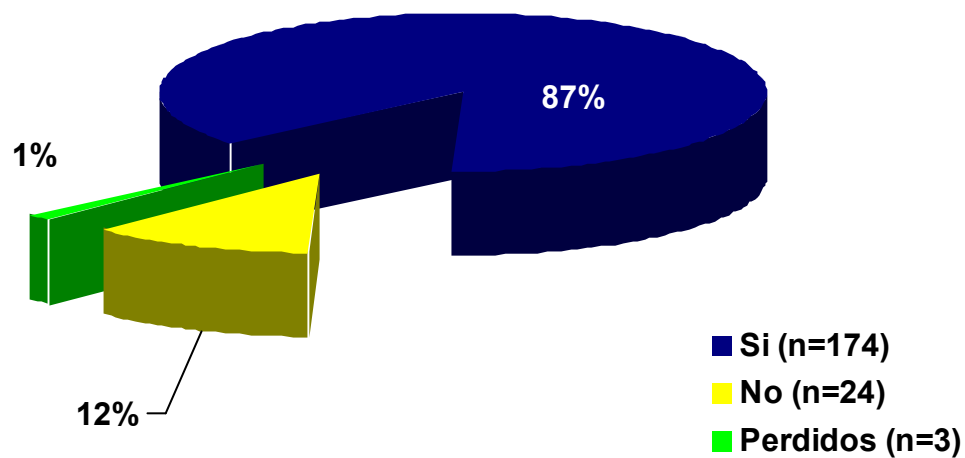


Fig. 17: Gráfico de frecuencias de afectación de biotensiómetro.

### ***Enfermedad Vascular Periférica (EVP)***

---

- ❖ Palpación de pulsos distales: La palpación de los pulsos pedios y tibial posterior efectuada a los pacientes durante el *screening* vascular tuvo resultados satisfactorios en 107 de ellos (53,2%). No fueron palpables en 94 pacientes (46,8%) (Fig. 18).

■ Palpables (n=107) ■ No palpables (n=94)

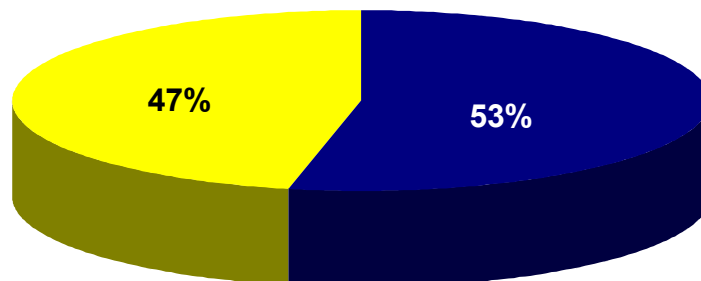


Fig. 18: Gráfico de frecuencias de palpación de pulsos distales.

- ❖ Índice tobillo-brazo (ITB): la medición de esta prueba vascular tuvo como resultado un valor medio de 0,98 con una desviación típica de  $\pm 0,12$ . El valor mínimo fue de 0,60 y el máximo de 1,20.
- ❖ Presión transcutánea de oxígeno (TcpO<sub>2</sub>): la medición realizada tuvo un valor medio de 38, 55 mmHg, con una desviación típica de  $\pm 9,49$  mmHg. El valor mínimo fue de 17 mmHg. y el máximo de 52 mmHg.

## 5.9 Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico se empleó el paquete de *software* estadístico SPSS® v.15.0 (SPSS®, Chicago (IL), USA). Se analizaron las variables cualitativas mediante su distribución de frecuencias y porcentaje y las variables cuantitativas mediante su tamaño muestral, media, desviación estándar, y valores mínimo y máximo.

Para estudiar la asociación de variables cualitativas se empleó el test de la *Chi-cuadrado*. Para estudiar el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas se realizó el test de Kolmogoroff-Smirnov. Las variables que se ajustaron a la distribución normal se analizaron mediante el test de la *t de Student* para muestras independientes, y las que no se ajustaron se analizaron mediante el test de la U de Mann-Whitney.

Para todos estos test se asumen diferencias significativas con un p-valor < 0.05 para un intervalo de confianza al 95%.

## 6. ► Resultados

---

## 6. RESULTADOS

---

Para proceder al análisis de los datos estadísticos se realizó una segmentación de la muestra en dos grupos acordes al tipo de bacteria aislado en el cultivo microbiológico según perteneciera al grupo *Gram* positivo o al grupo *Gram* negativo.

Asimismo, se distribuyeron las variables de estudio en cuatro áreas: variables demográficas, variables clínicas y comorbilidad asociada, variables sobre la úlcera de Pie Diabético y variables microbiológicas. Para una mejor exposición de los resultados, éstos se expresaron realizando un análisis comparativo entre ambos grupos de estudio.

Las bacterias *Gram* positivas se encontraron en 106 pacientes (52,7%) del total. Las bacterias *Gram* negativas se encontraron en 95 cultivos microbiológicos de pacientes (47,3%). (Fig. 19)

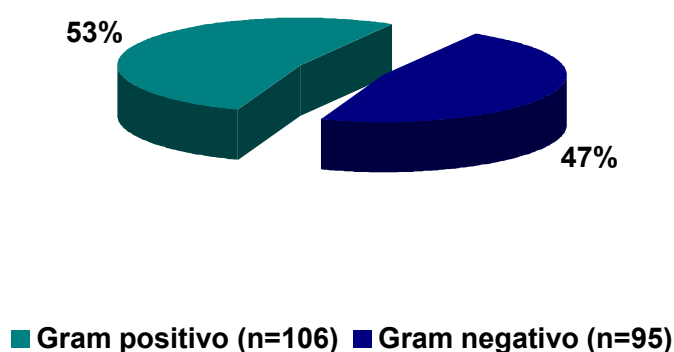


Fig. 19: Distribución de frecuencias de bacterias *Gram* positivas y negativas.

### **6.1 Variables demográficas.**

#### **6.1.1 Edad y sexo.**

En el grupo de infecciones por bacterias *Gram* positivas, la edad media fue de 61,10 años, con una desviación típica de  $\pm 9,49$  años. El valor mínimo para este grupo fue de 46 años, y el máximo, de 88. El grupo de infecciones por

bacterias *Gram* negativas presentó una media de edad de 58,88 años, con una desviación típica de  $\pm 12,37$  años. El valor mínimo para este grupo también fue de 46 años, y el máximo de 89 años (Tabla 12). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y la edad de los pacientes ( $p=0,427$ ).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	61,10	9,49	46	88	<b>0,427</b>
<i>Gram</i> negativo	58,88	12,37	46	89	

Tabla 12: Valores estadísticos de la variable edad.

En cuanto al sexo, en el grupo *Gram* positivo fueron 84 varones (79,2%) y 22 mujeres (20,8%) (Fig. 20).

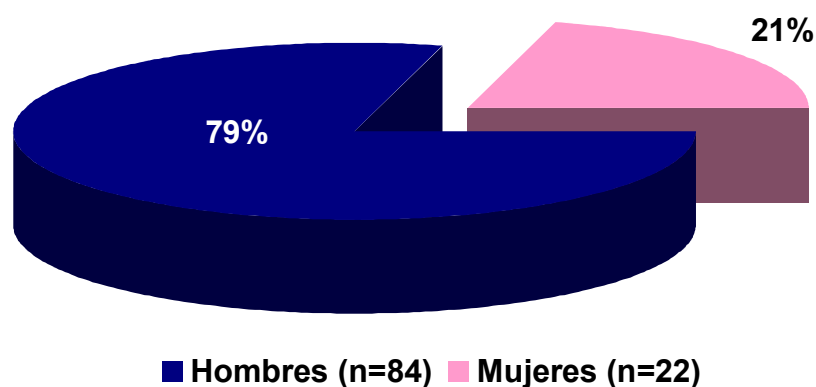


Fig. 20: Gráfico de frecuencias de sexos en el grupo *Gram* positivo.

En el grupo *Gram* negativo fueron 77 varones (81,1%) y 18 mujeres (18,9%) (Fig. 21).

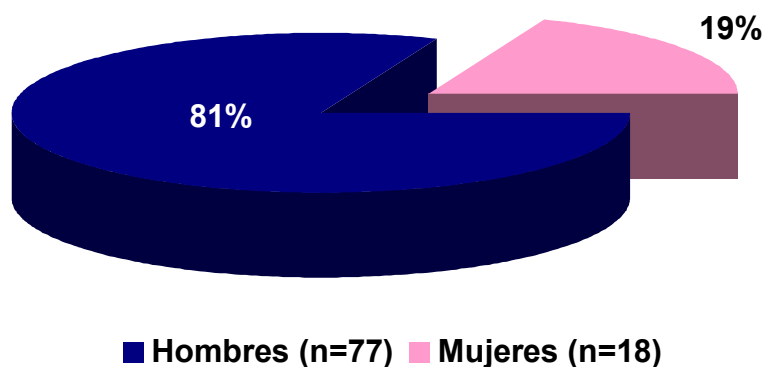


Fig. 21: Gráfico de frecuencias de sexos en el grupo *Gram* negativo.

En la prueba de *Chi*-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo del paciente y la presencia de uno u otro grupo *Gram* ( $p=0,444$ ).

#### 6.1.2 Tipo de diabetes *mellitus*.

En el grupo *Gram* positivo, la diabetes *mellitus* Tipo 2 insulino-dependiente y no insulino-dependiente se presentaron en 74 pacientes (69,8%) y 24 pacientes (22,6%), respectivamente. La diabetes *mellitus* Tipo 1 se presentó en 8 pacientes (7,5%).

En el grupo *Gram* negativo fueron 72 pacientes (75,8%) con diabetes *mellitus* Tipo 2 insulino-dependiente y 16 pacientes (16,8%) con diabetes *mellitus* no insulino-dependiente. La diabetes *mellitus* Tipo 1 se presentó en 7 pacientes (7,4%) (Fig. 22).

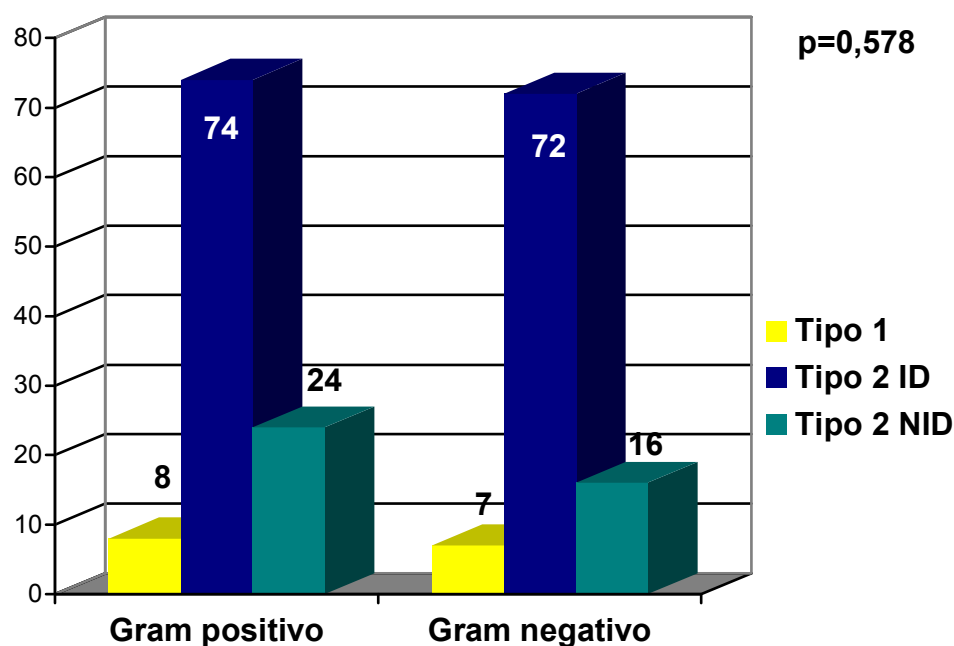


Fig. 22: Gráfico de distribución por grupos de la diabetes *mellitus*.

En la prueba de *Chi*-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de diabetes *mellitus* y tipo de bacteria aislada en el cultivo microbiológico ( $p=0,578$ ).

#### 6.1.3 Evolución de la Diabetes *mellitus*.

La media de evolución de la diabetes en el grupo *Gram* positivo fue de 11,10 años  $\pm$  7,27 años. En el grupo *Gram* negativo fue de 12,93 años  $\pm$  10,12 años (Tabla 13).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	11,10	7,27	3	25	<b>0,796</b>
<i>Gram</i> negativo	12,93	10,12	3	34	

Tabla 13: Valores estadísticos de la variable evolución de la diabetes *mellitus*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la prueba de la *t* de Student ( $p=0,796$ ).

## **6.2 Variables clínicas y comorbilidad asociada.**

### **6.2.1 Glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>).**

El valor medio de glucemia en los pacientes del grupo *Gram* positivo fue de 155,25 Mg. /Dl.  $\pm$  28,25 Mg. /Dl.

En los pacientes del grupo *Gram* negativo fue de 135,31 Mg. /Dl.  $\pm$  33,13 Mg. /Dl. (Tabla 14).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	155,25 Mg. /Dl.	28,25	105	200	<b>0,001</b>
<i>Gram</i> negativo	135,31 Mg. /Dl.	33,13	90	200	

Tabla 14: Valores estadísticos de la variable glucemia.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de la *t* de Student entre ambos grupos ( $p=0,001$ ).

El valor medio de la hemoglobina glicosilada se situó en 6,22%  $\pm$  0,67% en el grupo *Gram* positivo y de 6,13%  $\pm$  0,64% en el grupo *Gram* negativo (Tabla 15).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	6,22%	0,67	5	7,60	<b>0,002</b>
<i>Gram</i> negativo	6,13%	0,64	5	7,60	

Tabla 15: Valores estadísticos de la variable hemoglobina glicosilada.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de hemoglobina glicosilada y los grupos *Gram* ( $p=0,002$ ).



### 6.2.2 Antecedentes cardiovasculares.

Estos antecedentes se identificaron en 38 pacientes del grupo *Gram* positivo (35,8%), existiendo 3 casos perdidos (2,8%). No se identificaron en los 65 pacientes restantes (61,3%) de este grupo. En el grupo de los *Gram* negativos se identificaron en 34 pacientes (35,8%). En este grupo los casos perdidos fueron 5 (5,3%) y los pacientes en los que no se identificaron estos antecedentes fueron 56 (58,9%) (Fig. 23).

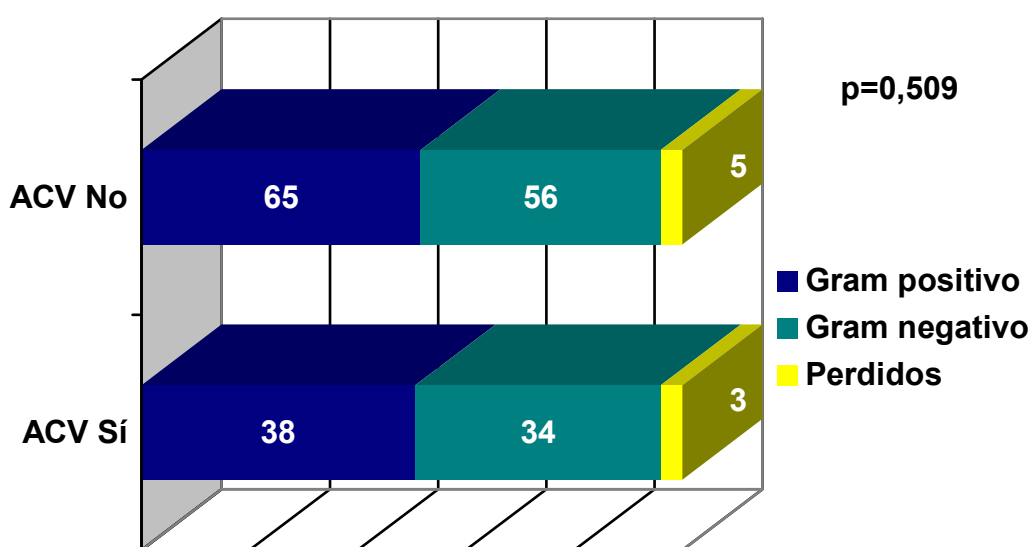


Fig. 23: Gráfico de antecedentes cardiovasculares según grupos *Gram*.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la asociación de los antecedentes cardiovasculares con el género del microorganismo causal de la infección ( $p=0,509$ ) tras el análisis con la prueba de *Chi*-cuadrado.

### 6.2.3 Nefropatía diabética.

La nefropatía diabética se observó en 11 pacientes (10,4%) del grupo *Gram* positivo, mientras que no se observó en 95 (89,6%). En el grupo *Gram* negativo, se observó en 12 pacientes (12,6%), mientras que no se observó en los 83 pacientes restantes (87,4%) (Fig. 24).

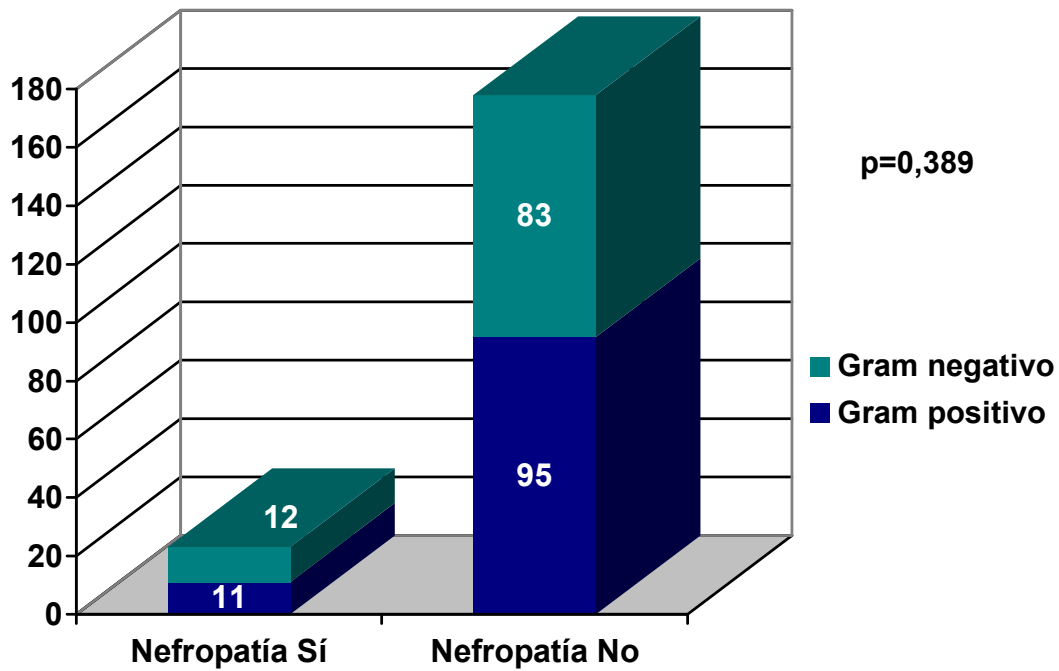


Fig. 24: Gráfico de antecedentes de nefropatía diabética según grupos *Gram*.

En la prueba de *Chi*-cuadrado no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos *Gram* y la presencia de nefropatía diabética ( $p=0,389$ ).

#### 6.2.4 Retinopatía diabética.

En el grupo *Gram* positivo se observó retinopatía diabética en 27 pacientes (25,5%) y no se observó en 79 pacientes (74,5%). En el grupo *Gram* negativo se observó en 38 pacientes (40%), mientras que no se observó en 57 pacientes (60%) (Fig. 25).

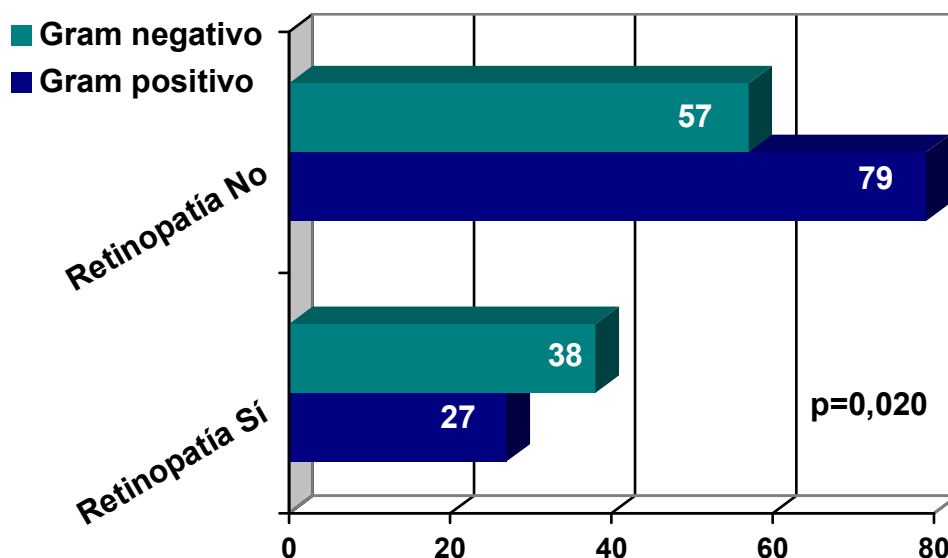


Fig. 25: Gráfico de antecedentes de retinopatía diabética según grupos *Gram*.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de retinopatía diabética y el tipo de bacteria aislada en el cultivo microbiológico ( $p=0,020$ ) tras la prueba de *Chi-cuadrado*.

#### 6.2.5 Afectación de la sensibilidad táctil superficial: Monofilamento de Semmes-Weinstein (MSW).

Dividiendo los resultados por grupos, 89 pacientes (84%) del grupo *Gram* positivo la presentaron afectada, mientras que 16 pacientes (15,1%) la presentaron intacta y hubo 1 caso perdido (0,9%).

En el grupo *Gram* negativo fueron 81 pacientes (85,3%) los que la presentaron afectada, mientras que 12 pacientes (12,6%) la presentaron intacta y hubo 2 casos perdidos (2,1%) (Fig.26).

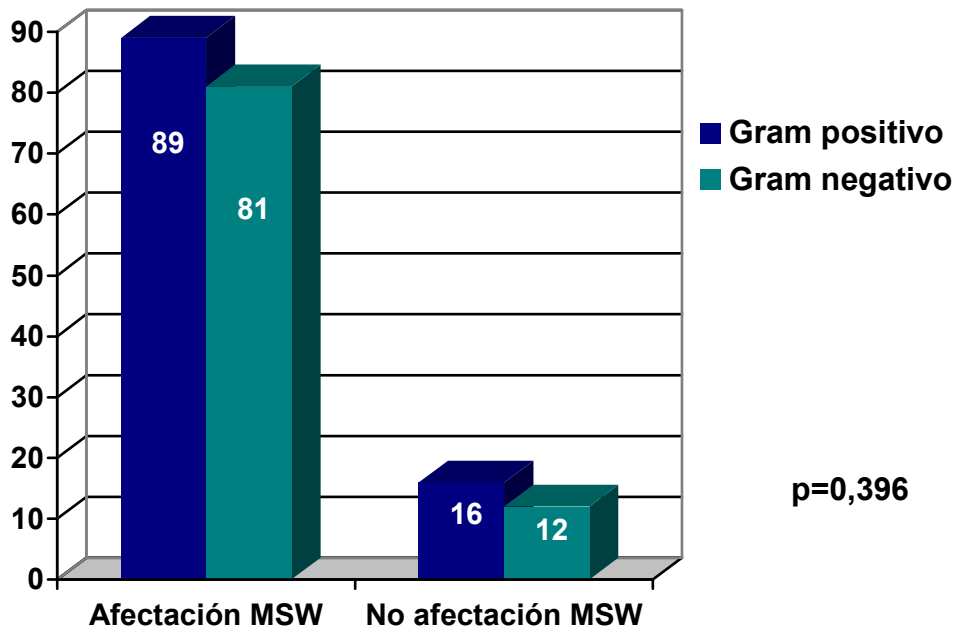


Fig. 26: Gráfico de afectación MSW según grupos *Gram*.

En la prueba de *Chi*-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la afectación de la sensibilidad táctil superficial y los grupos *Gram* ( $p=0,396$ ).

#### 6.2.6 Afectación sensibilidad vibratoria profunda: Biotensiómetro.

En el grupo *Gram* positivo hubo 94 pacientes con afectación de esta sensibilidad (88,7%) y 11 pacientes (10,4%) sin ella. En este grupo se registró 1 caso perdido (0,9%).

En el grupo *Gram* negativo hubo 80 pacientes (84,2%) con afectación y 13 pacientes (13,7%) sin ella. En este grupo se registraron 2 casos perdidos (2,1%) (Fig. 27).

El valor de  $p=0,296$  obtenido con la prueba de *Chi*-cuadrado no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos y la afectación en la exploración con el biotensiómetro.

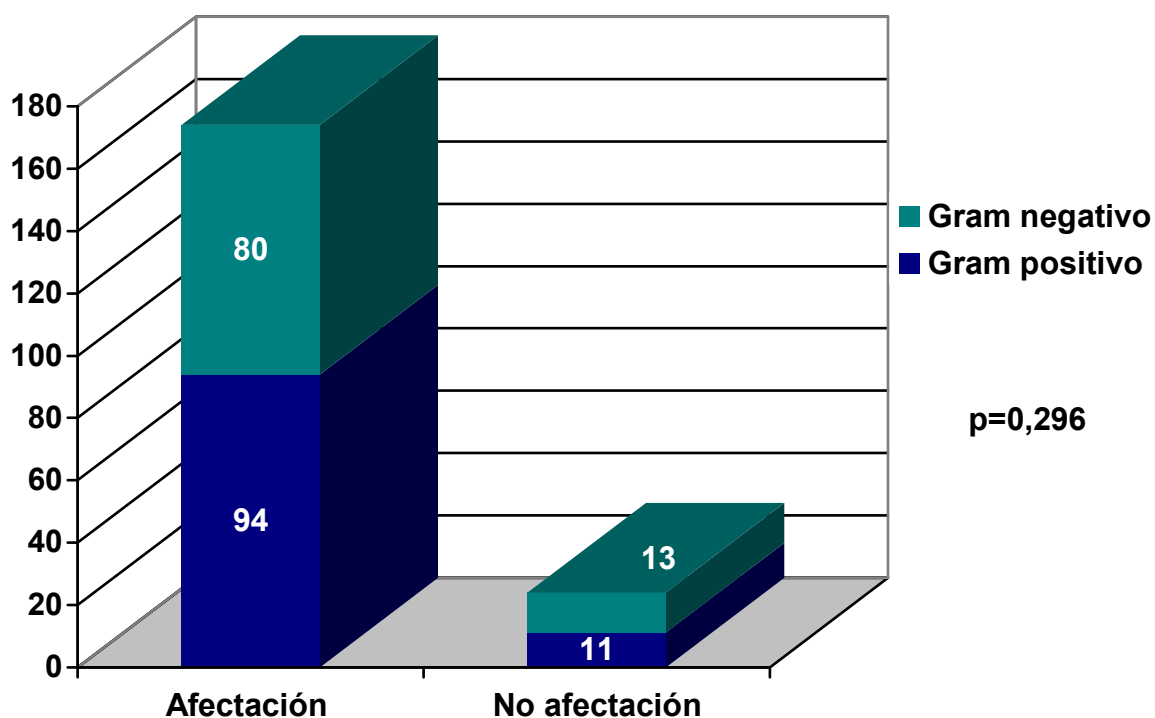


Fig. 27: Gráfico de afectación del biotensiómetro según grupos *Gram*.

#### 6.2.7 Palpación de pulso pedio y tibial posterior.

La palpación del pulso pedio y tibial posterior en el grupo *Gram* positivo fue satisfactoria en 55 pacientes (51,9%). No fueron palpables en 51 pacientes (58,1%).

En el grupo *Gram* negativo estos pulsos se palparon en 52 pacientes (54,7%) y no se palparon en 43 pacientes (45,3%) (Fig. 28).

En la prueba de *Chi*-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la palpación de los pulsos pedio y tibial posterior y el tipo de bacteria causal de la infección (p=0,396).

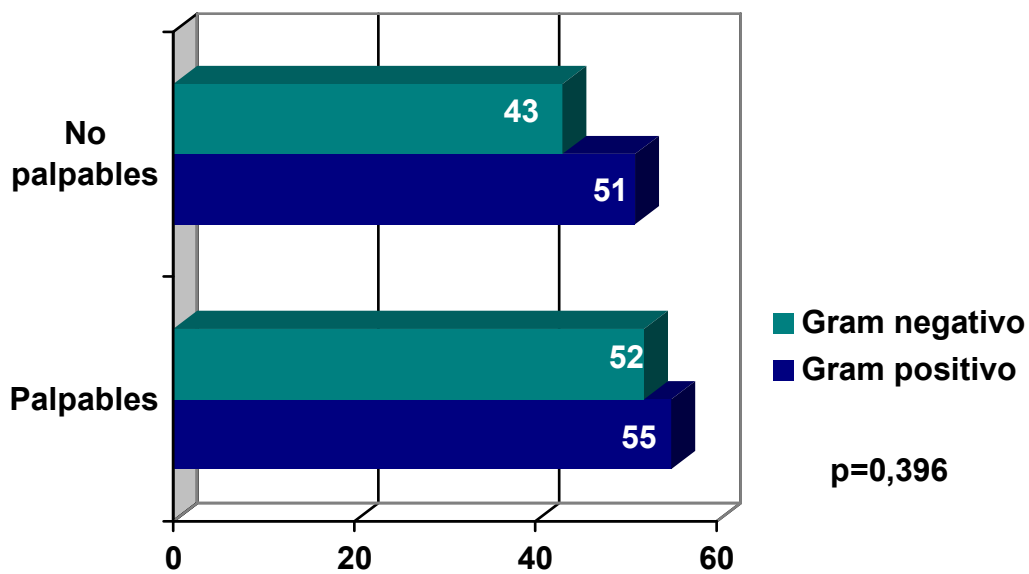


Fig. 28: Gráfico de palpación de pulsos según grupos *Gram*.

#### 6.2.8 Determinación del Índice Tobillo-Brazo (ITB).

En el grupo *Gram* positivo la medición del ITB tomó una media de  $0,97 \pm 0,13$ , con un valor mínimo de 0,60 y un valor máximo de 1,20.

En el grupo *Gram* negativo la medición del ITB tomó una media de  $0,99 \pm 0,10$ , con un valor mínimo de 0,85 y un valor máximo de 1,20.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la medición del índice tobillo-brazo ( $p=0,123$ ) (Tabla 16).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	0,97	0,13	0,60	1,20	<b>0,123</b>
<i>Gram</i> negativo	0,99	0,10	0,85	1,20	

Tabla 16: Representación de los valores medios de ITB según grupos *Gram*.

### 6.2.9 Medición de la presión transcutánea de oxígeno (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>)

En el grupo *Gram* positivo la media de la T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> fue de 37,65 mmHg. ± 9,46 mmHg, mientras que en el grupo *Gram* negativo fue de 39,68 mmHg. ± 9,72 mmHg.

El valor mínimo fue de 17 mmHg. para el grupo *Gram* positivo y 27 mmHg. para el grupo *Gram* negativo. El valor máximo fue de 50 mmHg. en el grupo *Gram* positivo y 52 mmHg. en el grupo *Gram* negativo. (Tabla 17).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	37,65	9,46	17	50	<b>0,847</b>
<i>Gram</i> negativo	39,68	9,72	27	52	

Tabla 17: Representación de los valores medios de T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> según grupos *Gram*.

Tras la prueba de Mann-Whitney no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la medición de la T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> (p=0,847).

## 6.3 Variables sobre la úlcera de Pie Diabético.

### 6.3.1 Tipo de úlcera

Analizadas las distribuciones de frecuencias por grupos, encontramos que en los dos grupos las lesiones de origen neuroisquémico son las más frecuentes. En el grupo *Gram* positivo fueron 57 casos (53,8%) y en el *Gram* negativo 52 casos (54,7%) (Tabla 18).

Grupo	Neuropática	Neuroisquémica	p-valor
<i>Gram</i> positivo	49 (46,2%)	57 (53,8%)	<b>0,891</b>
<i>Gram</i> negativo	43 (45,3%)	52 (54,7%)	

Tabla 18: Distribución de frecuencias según la naturaleza de la úlcera.

Las úlceras de origen neuropático fueron 49 (46,2%) en el grupo *Gram* positivo y 43 (45,3%) en el grupo *Gram* negativo.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la naturaleza de la úlcera entre los dos grupos ( $p=0,891$ ).

### 6.3.2 Evolución de la úlcera.

La media de evolución de las úlceras infectadas por bacterias *Gram* positivas fue de 14,05 semanas  $\pm$  10,68 semanas, con un valor mínimo de evolución de 2 semanas y máximo de 42 semanas.

En el grupo *Gram* negativo la evolución media de las úlceras fue de 10,50 semanas  $\pm$  8,44 semanas, con una evolución mínima de 1 semana y máximo de 28 semanas (Tabla 19).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	14,05	10,68	2	42	<b>0,845</b>
<i>Gram</i> negativo	10,50	8,44	1	28	

Tabla 19: Evolución en semanas de las úlceras según grupos *Gram*.

Tras la prueba de la *t* de Student para comparación de medias no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de las úlceras en ambos grupos ( $p=0,845$ ).

### 6.3.3 Clasificación de Wagner.

La distribución de frecuencias por grados de la escala de Wagner y según el tipo de bacteria aislada en el cultivo microbiológico se recoge en la Tabla 20:



Grado Wagner	Gram positivo	Gram negativo	p-valor
I	20 (18,9%)	33 (34,7%)	<b>0,027</b>
II	42 (39,6%)	27 (28,4%)	
III	43 (40,6%)	32 (33,7%)	
Perdidos	1 (0,9%)	3 (3,2%)	
<b>TOTAL</b>	<b>106 (100%)</b>	<b>95 (100%)</b>	

Tabla 20: Frecuencias de la escala de Wagner en relación con grupos *Gram*.

Del total de 201 úlceras estudiadas, se observó que los grados de la escala de Wagner más frecuentes en el grupo *Gram* positivo fueron el grado III (40,6%) y el grado II (39,6%); úlceras que afectaron a estructuras profundas, como tendón, cápsula articular y hueso. En el grupo *Gram* negativo los grados más frecuentes fueron el grado I (34,7%) y el grado III (33,7%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de *Chi-cuadrado* en el grado de la escala de Wagner entre ambos grupos del estudio ( $p=0,027$ ).

#### 6.3.4 Clasificación de la Universidad de Texas.

Los grados de la escala de la Universidad de Texas según los grupos *Gram* se distribuyeron por frecuencias y se recogieron en la Tabla 21:

Grado Texas	Gram positivo	Gram negativo	p-valor
1 <sup>a</sup>	4 (3,8%)	10 (10,5%)	<b>0,048</b>
1B	13 (12,3%)	19 (20%)	
1C	--	--	
1D	3 (2,8%)	4 (4,2%)	
2 <sup>a</sup>	13 (12,3%)	3 (3,2%)	
2B	17 (16%)	20 (21,1%)	
2C	4 (3,8%)	1 (1,1%)	
2D	8 (7,5%)	3 (3,2%)	

3 A	2 (1,9%)	4 (4,2%)	
3B	22 (20,8%)	17 (17,9%)	
3C	--	--	
3D	19 (17,9%)	11 (11,6%)	
Perdidos	1 (0,9%)	3 (3,2%)	
<b>TOTAL</b>	<b>106 (100%)</b>	<b>95 (100%)</b>	

Tabla 21: Frecuencias de la escala de la Universidad de Texas en relación con grupos *Gram*.

Atendiendo a la distribución por grupos *Gram*, se observó que en el grupo de las bacterias *Gram* positivas el grado más frecuente fue el 3B (20,8%), correspondiéndose con lesiones profundas, penetrantes hasta el hueso o la articulación asociadas a un proceso infeccioso. En segundo lugar en este grupo se dieron las úlceras clasificadas en el grado 3D (17,9%), de la misma naturaleza que las anteriormente descritas, pero asociadas, aparte de la infección, también a un mal estado vascular del paciente (isquemia).

En el grupo *Gram* negativo, las úlceras mas frecuente fueron las clasificadas en el grado 2B (21,1%) de la escala de la Universidad de Texas: úlceras asociadas a infección que penetraron hasta el tendón o la cápsula articular. En segundo lugar se observaron úlceras clasificadas en el grado 1B (20%). Se trató de lesiones más superficiales asociadas a una infección.

En ambos grupos no se clasificaron úlceras en los grados 1C y 3C.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de *Chi-cuadrado* entre los grados de la escala de la Universidad de Texas y ambos grupos al obtener un valor de  $p=0,048$ .

### 6.3.5 Tipos de muestras recogidas.

Las bacterias *Gram* positivas se aislaron en 65 muestras de exudado (61,3%), en 21 muestras de tejido óseo (19,8%) y en 20 muestras de tejido blando (18,9%) (Tabla 22).

<b>Gram positivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Exudado	65	61,3%
Tejido óseo	21	19,8%
Tejido blando	20	18,9%
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>100%</b>

Tabla 22: Distribución de frecuencias de bacterias *Gram* positivas según tipos de muestra.

Las bacterias *Gram* negativas se aislaron fundamentalmente en muestras de exudado: 69 muestras (72,6%), seguidas de las muestras de tejido blando: 16 muestras (16,8%) y de las 10 muestras de tejido óseo (10,5%) (Tabla 23).

<b>Gram negativo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Exudado	69	72,6%
Tejido óseo	10	10,5%
Tejido blando	16	16,8%
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Tabla 23: Distribución de frecuencias de bacterias *Gram* negativas según tipos de muestra.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de muestra recogida y el tipo de bacteria aislada posteriormente en el cultivo microbiológico ( $p=0,144$ ).

### 6.3.6 Localización de la úlcera.

La siguiente tabla muestra la distribución de frecuencias de las úlceras según su localización en el pie y según el grupo (Tabla 24):

Localización	Gram positivo	Gram negativo	p-valor
1ª cabeza mtt.	17 (16%)	11 (11,6%)	0,686
5ª cabeza mtt.	12 (11,3%)	7 (7,4 %)	0,623
Cabeza mtt. central	23 (21,7%)	20 (21,1%)	0,768
Mediopié	1 (0,9%)	2 (2,1%)	0,498
Talón	4 (3,8%)	13 (13,7%)	0,007
Hallux	6 (5,7%)	12 (12,6%)	0,084
Dedos	21 (19,8%)	19 (20%)	0,973
Otros	22 (20,8%)	11 (11,6%)	0,080
<b>TOTAL</b>	<b>106 (52,7%)</b>	<b>95 (47,3%)</b>	<b>--</b>

Tabla 24: Distribución de frecuencias de localización de las úlceras de Pie Diabético en distintas zonas del pie.

Por grupos, las bacterias *Gram* positivas se aislaron más frecuentemente en muestras procedentes de úlceras de las cabezas metatarsales centrales (21,7%) y de úlceras interdigitales, en la cara lateral del quinto metatarsiano, etc. (20,8%) y los dedos (19,8%).

Las bacterias *Gram* negativas se aislaron con mayor frecuencia en las cabezas metatarsales centrales (21,1%), en úlceras digitales (20%) y en el talón (13,7%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de *Chi-cuadrado* entre ambos grupos en las úlceras que se localizaron en el talón ( $p=0,007$ ). En el resto de localizaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,005$ ).

## **6.4 Variables microbiológicas.**

### **6.4.1 Tratamiento antibiótico previo.**

Los pacientes que posteriormente confirmaron infección por bacterias *Gram* positivas recibieron tratamiento previo en 36 ocasiones (34%) y no lo recibieron en 70 ocasiones (66%). Los fármacos que se utilizaron más frecuentemente fueron amoxicilina-ácido clavulánico (21 casos; 19,8%) y ciprofloxacino (11 casos; 10,4%).

Los pacientes con infección por bacterias *Gram* negativas recibieron tratamiento previo en 36 ocasiones (37,9%) y no lo recibieron en 59 ocasiones (62,1%) (Fig. 29). En este grupo se usó amoxicilina-ácido clavulánico en 25 casos (26,3%) y ciprofloxacino en 7 casos (7,4%).

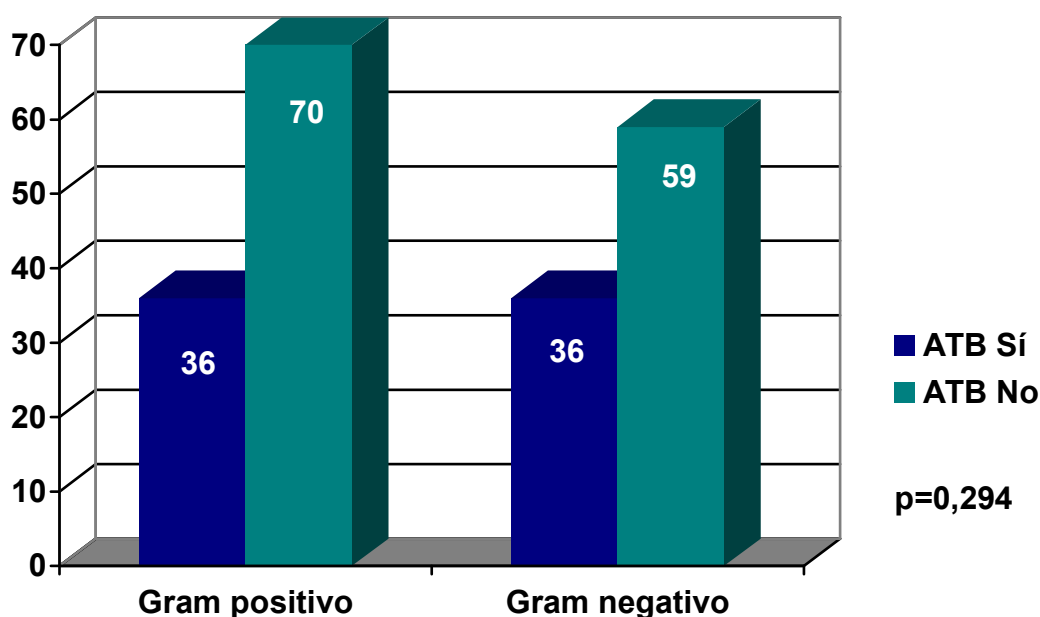


Fig. 29: Frecuencias de administración de tratamiento antibiótico previo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de *Chi*-cuadrado en la administración del tratamiento antibiótico previo en ambos grupos ( $p=0,294$ ).

#### 6.4.2 Tipo de infección.

Las bacterias *Gram* positivas se encontraron en 106 pacientes (52,7%) del total. Se aislaron de forma única en 63 pacientes (59,4%), y en presencia de otras bacterias, conformando una infección polimicrobiana, en 43 pacientes (40,6%). En las infecciones debidas a bacterias *Gram* positivas se aislaron de media  $1,25 \pm 0,44$  bacterias.

Las bacterias *Gram* negativas se encontraron en 95 pacientes (47,3%) del total. De forma aislada se presentaron en 38 pacientes (40%), y en presencia de otras bacterias en 57 pacientes (60%). En infecciones causadas por bacterias *Gram* negativas se aislaron de media  $1,75 \pm 0,77$  bacterias (Fig. 30); que mostraron una mayor tendencia a la formación de infecciones múltiples.

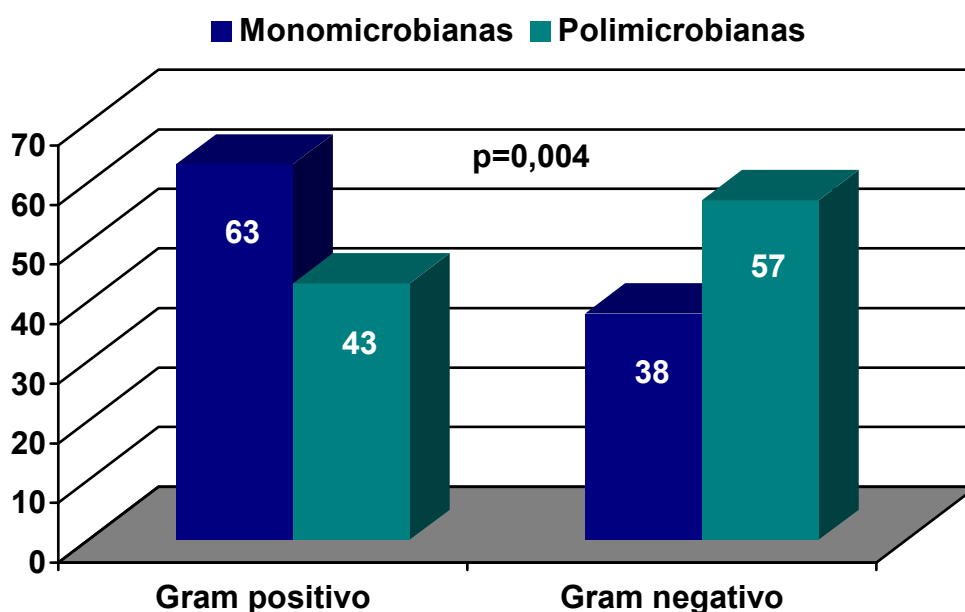


Fig.30: Tipos de infecciones según grupos *Gram*.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de *Chi*-cuadrado en el tipo de infección (monomicrobiana o polimicrobiana) entre los dos grupos *Gram* ( $p=0,004$ ).

#### 6.4.3 Bacteriología de las úlceras de Pie Diabético.

En los cultivos microbiológicos realizados en el laboratorio de microbiología durante el desarrollo del estudio se aislaron e identificaron múltiples bacterias, tanto *Gram* positivas como *Gram* negativas.

Los especies patógenas más frecuentes en el grupo *Gram* positivo fueron *Staphylococcus aureus*, aislado en 60 cultivos (56,6%), *Staphylococcus epidermidis*, aislado en 30 cultivos (28,3%) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), presente en 6 cultivos (5,7%). Las frecuencias y porcentajes de aparición de éstos y otros microorganismos patógenos de este grupo se recogen en la Tabla 25:

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>S. aureus</i>	60	56,6%
<i>S. epidermidis</i>	30	28,3%
SARM	6	5,7%
<i>S. saprophyticus</i>	5	4,7%
<i>Enterococcus spp.</i>	4	3,8%
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0,9%
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>100%</b>

Tabla 25: Frecuencias de aparición de las especies de bacterias *Gram* positivas.

Las bacterias patógenas más frecuentes en el grupo *Gram* negativo fueron *Pseudomonas aeruginosa*, aislado en 25 cultivos (26,3%), *Proteus mirabilis*, aislado en 14 cultivos (6%) y *Escherichia coli*, aislada también en 14 cultivos (6%). Las frecuencias y porcentajes de aparición de éstos y otros microorganismos patógenos de este grupo se recogen en la Tabla 26:

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>P. aeruginosa</i>	25	26,3%
<i>P. mirabilis</i>	14	14,7%
<i>E. coli</i>	14	14,7%
<i>Klebsiella spp.</i>	9	9,5%
<i>S. marcescens</i>	8	8,4%
<i>S. maltophilia</i>	7	7,4%
<i>Shigella spp.</i>	3	3,2%
<i>K. pneumoniae</i>	3	3,2%
<i>Alcaligenes spp.</i>	2	2,1%
<i>Proteus spp.</i>	2	2,1%
<i>Morganella morganii</i>	2	2,1%
<i>E. cloacae</i>	1	1,1%
<i>S. lugdunensis</i>	1	1,1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1,1%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,1%
<i>Burkholderia cepacea</i>	1	1,1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1,1%
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Tabla 26: Frecuencias de aparición de las especies de bacterias *Gram* negativas.

Los cultivos que mostraron un crecimiento de dos bacterias fueron 100 (49,7%). En estos casos, la bacteria de crecimiento secundario fue *Gram* positiva en 64 ocasiones (31,8%) y *Gram* negativa en 36 ocasiones (17,9%) (Tabla 27).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el tipo de bacteria *Gram* que asumió un papel secundario en la infección ( $p=0,046$ ).



Grupo	Frecuencia	Porcentaje	p-valor
<i>Gram</i> positivo	64	31,8%	<b>0,046</b>
<i>Gram</i> negativo	36	17,9%	
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>49,7%</b>	

Tabla 27: Frecuencias según el grupo *Gram* de las bacterias secundarias.

En 21 cultivos (10,5%) se aislaron 3 especies de bacterias. La que se aisló en tercer lugar perteneció al grupo *Gram* positivo en 12 ocasiones (6%) y al grupo *Gram* negativo en 9 ocasiones (4,5%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la bacteria que asumió un papel terciario en la infección ( $p=0,523$ ) (Tabla 28).

Grupo	Frecuencia	Porcentaje	p-valor
<i>Gram</i> positivo	12	6%	<b>0,523</b>
<i>Gram</i> negativo	9	4,5%	
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>10,5%</b>	

Tabla 28: Frecuencias según el grupo *Gram* de las bacterias terciarias.

#### 6.4.4 Sensibilidad a los antibióticos.

Se estableció la sensibilidad a diferentes antibióticos de las bacterias mediante el antibiograma practicado en el laboratorio de microbiología. En cada antibiograma se obtuvieron varias sensibilidades de cada especie, que aparecieron recogidas en orden preferente de efectividad según los informes procedentes del laboratorio de microbiología.

Después, se pautó el antibiótico de elección a cada paciente según este resultado; que se recoge en la Tabla 29, expresando frecuencias y porcentajes:

Antibiótico	Gram positivo	Gram negativo	p-valor
Amoxicilina-Ác. Clavulánico	91 (85,8%)	8 (8,4%)	<0,001
Ciprofloxacino	6 (5,7%)	53 (55,8%)	<0,001
Cotrimoxazol	1 (0,9%)	20 (21,1%)	<0,001
Gentamicina	2 (1,9%)	5 (5,3%)	0,192
Imipenem	--	5 (5,3%)	0,017
Linezolid	4 (3,8%)	--	0,056
Ceftazidima	--	3 (3,2%)	0,065
Otros	2 (1,9%)	1 (1,1%)	0,626

Tabla 29: Frecuencias de sensibilidad antibiótica según grupos *Gram*.

Observamos que el antibiótico más activo frente a bacterias *Gram* positivas fue la amoxicilina - ácido clavulánico (85,8%) y el ciprofloxacino (55,8%) lo fue frente a bacterias *Gram* negativas.

Cuando las infecciones implicaron a dos o más bacterias, se realizaron en el laboratorio de microbiología tantos antibiogramas como especies se vieron implicadas en la infección. La sensibilidad a antibióticos de las bacterias con papel secundario se recoge en la Tabla 30, mediante sus frecuencias de aparición y porcentajes:

Antibiótico	Gram positivo	Gram negativo
Amoxicilina-Ác. Clavulánico	22 (20,8%)	32 (33,7%)
Ciprofloxacino	11 (10,4%)	15 (15,8%)
Cotrimoxazol	5 (4,7%)	6 (6,3%)
Gentamicina	2 (1,9%)	1 (1,1%)
Imipenem	1 (0,9%)	--
Linezolid	1 (0,9%)	--
Ceftazidima	--	1 (1,1%)
Otros	1 (0,9%)	1 (1,1%)
<b>TOTAL</b>	<b>43 (40,6%)</b>	<b>56 (58,9%)</b>

Tabla 30: Distribución de frecuencias de sensibilidad a antibióticos de las bacterias secundarias.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las sensibilidades secundarias a antibióticos ( $p=0,750$ ).

La sensibilidad a antibióticos de las bacterias con papel terciario se recoge en la Tabla 31, recogiendo sus frecuencias de aparición y porcentajes:

Antibiótico	Gram positivo	Gram negativo
Amoxicilina-Ác. Clavulánico	3 (2,8%)	7 (7,4%)
Ciprofloxacino	1 (0,9%)	1 (1,1%)
Cotrimoxazol	--	3 (3,2%)
Gentamicina	--	--
Imipenem	1 (0,9%)	--
Linezolida	--	--
Ceftazidima	--	1 (1,1%)
Otros	--	1 (1,1%)
<b>TOTAL</b>	<b>5 (4,7%)</b>	<b>13 (3,7%)</b>

Tabla 31: Distribución de frecuencias de sensibilidad a antibióticos de las bacterias terciarias.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las sensibilidades terciarias a antibióticos ( $p=0,411$ ).

#### 6.4.5 Resolución del proceso infeccioso.

Atendiendo al grupo, los casos por bacterias *Gram* positivas precisaron de cirugía en 51 casos (48,1%), de curas locales de la úlcera en 38 (35,8%) y de derivación hospitalaria en 5 (4,7%). En este grupo hubo 12 casos perdidos (11,3%) (Fig. 31).

Las infecciones en úlceras causadas por bacterias *Gram* negativas cicatrizaron con curas locales de la úlcera en 42 casos (44,2%), precisaron tratamiento quirúrgico en 39 casos (41,1%) y de derivación hospitalaria en 6 casos (6,3%). No se registraron datos de seguimiento en 2 casos (2,1%) y además existieron

3 casos perdidos (3,2%). Los 3 casos (3,2%) de *exitus* de los que se tiene constancia en este estudio se produjeron en pacientes del grupo *Gram* negativo (Fig. 32).

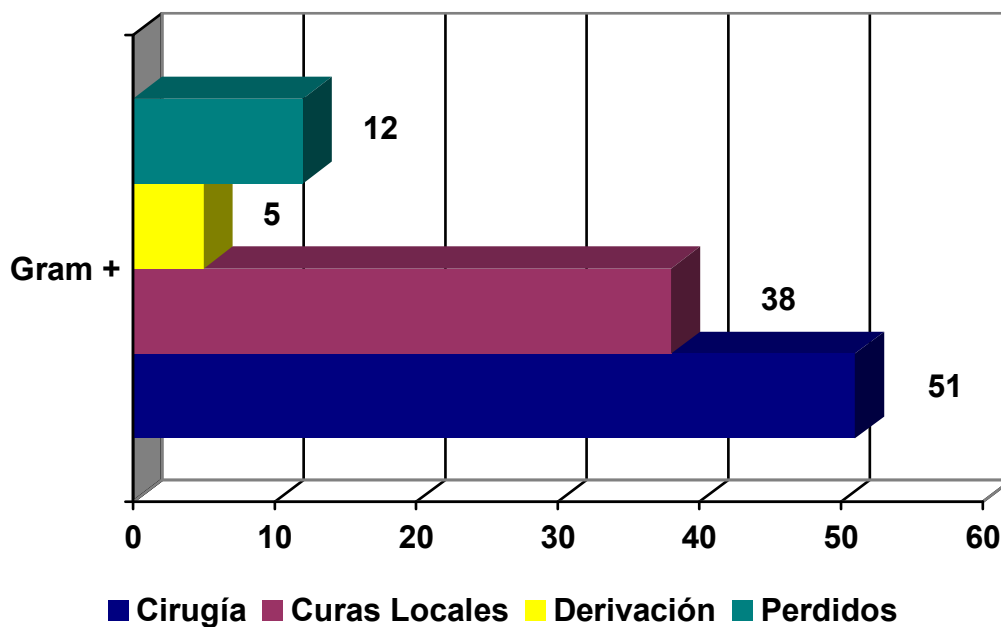


Fig. 31: Resolución de los procesos infecciosos en el grupo *Gram* positivo.

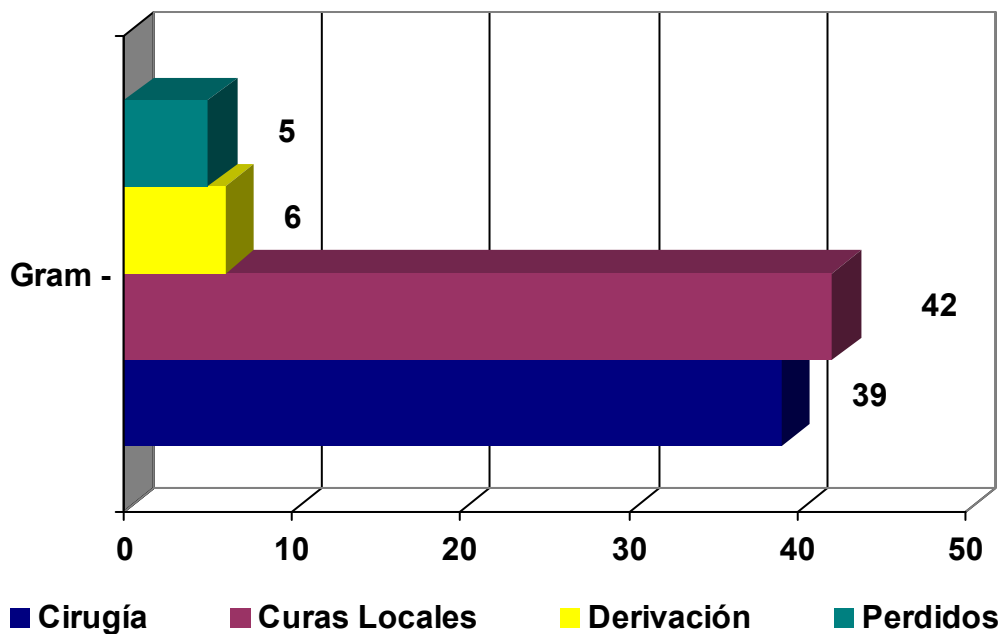


Fig. 32: Resolución de los procesos infecciosos en el grupo *Gram* negativo.

Los valores de  $p$  que se obtuvieron en la prueba de *Chi*-cuadrado para cada resolución del proceso se recogen en la Tabla 32. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna categoría.

Resolución	p-valor
Curas	<b>0,227</b>
Cirugía	<b>0,315</b>
Derivación	<b>0,619</b>

Tabla 32: Valores estadísticos de la variable resolución del proceso infeccioso.

#### 6.4.6 Período de cicatrización.

Los casos que presentaron infección causada por bacterias *Gram* positivas cicatrizaron en una media de 10,90 semanas  $\pm$  7,69 semanas (con un periodo mínimo de 1 semana y máximo de 24 semanas); mientras que los casos que se debieron a una infección causada por bacterias *Gram* negativas cicatrizaron en un periodo medio de 13,38 semanas  $\pm$  9,43 semanas (con un período de cicatrización mínimo de 1 semana y máximo de 32 semanas) (Tabla 33).

Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Gram</i> positivo	10,90	7,69	1	24	<b>0,457</b>
<i>Gram</i> negativo	13,38	9,53	1	32	

Tabla 33: Medias de cicatrización de las úlceras según grupos *Gram*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias con la prueba de la  $t$  de Student entre ambos grupos ( $p=0,457$ ).

## 7. ► Discusión

---

## 7. DISCUSIÓN

---

La Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid es un centro de referencia a nivel nacional e internacional en cuanto al diagnóstico y tratamiento del síndrome del Pie Diabético se refiere. Su actividad se centra fundamentalmente en el tratamiento de úlceras diabéticas, disponiendo para tal fin de un equipo de profesionales especializados en la materia y de unas instalaciones adecuadas para ello, incluyendo un área quirúrgica completamente equipada.

Como centro especializado en el tratamiento de pacientes con estas lesiones, uno de los principales campos de actividad diaria es la lucha contra la infección. Para ello colabora de forma muy estrecha con el laboratorio del Departamento de Microbiología I de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, el cual realiza toda la labor de análisis microbiológicos de las muestras que le son remitidas desde las consultas: procesamiento, sembrado, cultivo, tinciones, antibiograma, pruebas serológicas, etc.

Durante la estancia del doctorando en la Unidad de Pie Diabético, observamos que la infección es una complicación extremadamente frecuente en las úlceras que presentan estos pacientes. En todos los casos en los que se sospechó que una de estas úlceras estuvo infectada, se procedió a recoger una muestra microbiológica para su análisis en el laboratorio. Una vez obtenido el resultado del mismo, se obtiene la confirmación del tipo, el género y la especie del microorganismo o microorganismos implicados en la infección, así como un antibiograma que recoge sus distintas sensibilidades a los antibióticos.

En la práctica diaria, de forma paulatina y muy especialmente durante el proceso del protocolo de curas locales al paciente, venimos observando que existen diferencias en las características clínicas y generales de los pacientes diabéticos con úlceras infectadas, y que esas diferencias se corresponden a su vez con diferencias en el resultado del análisis microbiológico. Además, estas

diferencias muestran como claro patrón diferenciador el tipo de bacteria aislada, bien fuera del tipo *Gram* positivo o del tipo *Gram* negativo.

Por tanto, planeamos el presente estudio con la finalidad de analizar las diferencias existentes en esas características de los pacientes con una úlcera infectada según el tipo de la bacteria causante de la infección, y cuyos resultados han de contribuir a mejorar la efectividad del tratamiento empleado en estos casos, además de resultar de gran utilidad en el momento de establecer un pronóstico de la evolución de estos pacientes.

Tradicionalmente, se ha afirmado que hasta un 60% de las infecciones son causada por *Staphylococcus aureus* (197), y por tanto ésta bacteria es el patógeno más común. Este hecho está ampliamente contrastado por numerosos estudios de bacteriología (172, 174, 198, 200). En nuestro estudio *S. aureus* apareció en el 56,6% de los cultivos, siendo por tanto el principal patógeno; resultado que coincide con la literatura existente al respecto. En cuanto a las bacterias *Gram* negativas, se ha señalado a *Pseudomonas aeruginosa* (216) y a la familia de las enterobacterias (198, 222) como los patógenos más frecuentes, con tasas de aparición que oscilan en el rango del 1% al 25% (210). En nuestro estudio obtuvimos una tasa de aparición de *P. aeruginosa* algo superior (26,3%), mientras que la tasa de aparición de bacterias de la familia de las enterobacterias y otras se ajustaron al rango previamente descrito (14,7 %).

Otras bacterias descritas como oportunistas o con un carácter no patógeno son *Staphylococcus epidermidis* o las especies de *Proteus*. Diversos autores (211) sostienen que su aparición no debe considerarse sin significación clínico-patológica, ya que bajo las condiciones idóneas pueden y actúan como verdaderos patógenos causantes de infecciones. Embil *et al.* (228) consideran a *S. epidermidis* como el segundo patógeno en frecuencia en infecciones de Pie Diabético, y nuestros resultados avalan los suyos, al obtener un 28,3% de aislamientos de esta bacteria, lo que le sitúa como el segundo patógeno principal en importancia dentro de las bacterias *Gram* positivas. Nichols *et al.*



(148) y Gottlieb *et al.* (171) también observaron este fenómeno en sus investigaciones.

También está ampliamente estudiada la variabilidad microbiológica en función de las características propias de cada úlcera, pero muy especialmente en cuanto a su profundidad. Según Pathare *et al.* (220) y Viswanathan *et al.* (214) las bacterias *Gram* negativas aparecen con mayor frecuencia en úlceras que afectan a estructuras profundas. Su presencia se relaciona con un grado mayor en la escala de Wagner, y por extrapolación de resultados, también en la escala de la Universidad de Texas, que es una evolución de ésta.

Por tanto, podemos deducir que este tipo de bacterias se asocian a úlceras con un peor pronóstico, como sostienen Eneroth *et al.* (157), y que han progresado hasta comprometer estructuras profundas por un peor control, tanto general como podológico de la enfermedad.

Los resultados de nuestro estudio corroboran estos aspectos, dado que las bacterias *Gram* negativas se aislaron con mayor frecuencia en úlceras de grados I y III en la escala de Wagner y en los grados 1B, 2B y 3B según clasificación de las úlceras en la escala de la Universidad de Texas. El hecho de que en nuestro estudio se distribuyeran de esta forma (tanto en superficie como en profundidad) nos induce a pensar asimismo en que no sólo afectan preferentemente a úlceras profundas, sino que ya desde una ulceración superficial pueden actuar como verdaderos patógenos y no como meros colonizadores. Estamos completamente de acuerdo con lo que afirma Lipsky (60) al decir que cualquier patógeno presente en la superficie es más que probable que también se encuentre en la profundidad.

Está también demostrado que las bacterias *Gram* negativas muestran una mayor tendencia a la formación de infecciones polimicrobianas, es decir, a actuar de forma sinérgica con bacterias del mismo tipo o bien bacterias *Gram* positivas (172, 202, 206, 216). Un 60% de las infecciones de nuestro estudio fueron polimicrobianas con implicación de al menos una bacteria *Gram* negativa, hecho que evidencia que el rango de aislamiento combinado de estas

bacterias es variable, dependiendo en gran medida, como hemos comentado con anterioridad, de factores tanto geo-climáticos como socio-culturales. Este fenómeno también se relaciona con el mayor tiempo de padecimiento de estas úlceras, hecho que provoca que generalmente afecten a planos más profundos y que sean más susceptibles a infectarse por más de un microorganismo.

En muchos aspectos de nuestro estudio obtuvimos resultados muy similares a los descritos previamente por otros estudios con características cercanas a las del nuestro. En otros aspectos, los resultados fueron claramente diferentes; a continuación realizamos una discusión comparativa de los resultados de las variables en las que se obtuvo una significación estadística:

### **Glucemia y hemoglobina glicosilada:**

Nuestra muestra de estudio presentó unos valores medios de glucemia y hemoglobina glicosilada en el grupo de infecciones por bacterias *Gram* negativas inferior a los del grupo de infecciones por bacterias *Gram* positivas.

Este hecho parece contradecir las evidencias literarias previas que indican que los elevados niveles de glucemia y hemoglobina glicosilada son un factor de riesgo para sufrir una ulceración (70, 234) y por tanto, que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una infección debido a ese pobre control metabólico (234), y en especial, a una infección causada por bacterias *Gram* negativas (201, 214, 262). Sin embargo, insistimos en que estos estudios se han realizado en sociedades muy diferentes a la occidental. Un reciente estudio realizado en España, muy similar al nuestro ha demostrado que las infecciones óseas por bacterias *Gram* negativas se asocian con valores medios de hemoglobina glicosilada que se sitúan por debajo del 7% (222). Por tanto, son resultados que se asemejan muy significativamente con el valor medio de hemoglobina glicosilada de 6,13% que obtuvimos en el grupo de infecciones por bacterias *Gram* negativas en nuestro estudio.

Asimismo, este hecho puede relacionarse con un mejor estado metabólico del paciente. Este mejor control de los valores de glucemia y hemoglobina

glicosilada estimula a los pacientes a realizar más ejercicio físico. En muchas ocasiones esta actitud se torna en cierto modo, temeraria, al realizar grandes esfuerzos físicos por tiempo prolongado que los predisponga para sufrir una ulceración que a su vez puede verse infectada.

### **Retinopatía diabética:**

Obtuvimos una significación estadística ( $p=0,020$ ) entre la presencia de antecedentes de retinopatía diabética y una infección por bacterias *Gram* negativas. A este respecto no encontramos ninguna mención en la literatura ni estudios con resultados similares en esta variable respecto al nuestro. El desarrollo de esta asociación podría deberse a una mayor afectación de carácter microangiopático; que *per se*, afecte con mayor intensidad a los pacientes que padecen de infecciones por bacterias *Gram* negativas, debido principalmente a una alteración en la respuesta de su sistema inmunitario y a retardos en el desarrollo de los mecanismos de la respuesta inflamatoria.

Asimismo, en algunas investigaciones se ha constatado que la retinopatía diabética es una complicación que se ha relacionado con un aumento de los índices de re-ulceración en estos pacientes, por lo que intrínsecamente constituye un factor que los condiciona a un peor pronóstico evolutivo (74).

Queremos reseñar además que no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los resultados del resto de variables de comorbilidad asociada (nefropatía diabética, antecedentes cardiovasculares) o del estado neurológico y vascular del paciente según el tipo *Gram* de la bacteria o bacterias aisladas en el cultivo microbiológico, por lo que los resultados de nuestro estudio se asemejan a los obtenidos por Cetin *et al.* (243), Sharma *et al.* (39) y otros autores (60, 143) en sus respectivas investigaciones.

### **Escala de Wagner y escala de la Universidad de Texas:**

Está internacionalmente aceptado que conforme avanza la profundidad de la úlcera, aumenta la posibilidad de que haya más microorganismos implicados en la infección (220). Se ha estudiado la relación que tienen las bacterias *Gram* negativas con la profundidad de la úlcera, e históricamente se asumía que eran simples colonizadoras y que no aparecían en la profundidad asumiendo el papel de verdaderos patógenos (60, 155).

Los resultados de nuestro estudio demuestran que las bacterias *Gram* negativas sí que se aíslan en úlceras profundas (33,7% en el grado III de la escala de Wagner, por ejemplo), y el aislamiento de estas bacterias supone que pueden asumir el papel principal en la infección, en detrimento de otras bacterias *Gram* positivas, como demostraron Calhoun *et al.* en 1988. (97) y confirmaron posteriormente Pathare *et al.* (220).

La adopción de este papel protagonista se debería fundamentalmente a que las úlceras en la que se aislaron bacterias *Gram* negativas fueron úlceras de mayor tiempo de evolución, y por tanto mayor profundidad, que se relaciona con una mayor frecuencia de infecciones óseas. Sin embargo, habría que validar estos resultados, ya que en nuestro estudio el tiempo de padecimiento de las úlceras se obtuvo mediante la anamnesis al paciente (al acudir a la consulta de la Unidad de Pie Diabético ya ulcerados), y en muchos casos no aportaron una fecha o un periodo de evolución exacto. En este aspecto, estos pacientes se beneficiarían enormemente de la realización de estudios prospectivos en los que se pudiera observar la evolución de la úlcera desde el momento de su aparición hasta su completa cicatrización.

### **Localización de la úlcera:**

Durante la búsqueda bibliográfica no encontramos referencias que relacionaran diversas zonas de localización de las úlceras diabéticas con el riesgo de sufrir una infección por bacterias *Gram* negativas. Por tanto, decidimos estudiar la asociación entre estas dos variables. Para ello, categorizamos las

localizaciones de las úlceras según una escala simplificada por zonas de los dedos, antepié, mediopié y talón y las comparamos según el resultado del cultivo microbiológico. No se encontró significación estadística en ninguna zona, salvo en el talón ( $p=0,007$ ), que sí mostró una mayor asociación con infecciones causadas por bacterias *Gram* negativas frente a aquellas causadas por bacterias *Gram* positivas.

Podemos sugerir que esta localización es más propicia a infecciones por bacterias *Gram* negativas debido a que el talón es la zona de contacto inicial del pie con el suelo durante el ciclo normal de la marcha humana. Por tanto, es una localización especialmente expuesta a impactos que pueden desencadenar heridas traumáticas, que en un paciente diabético, pueden evolucionar en úlceras crónicas. Un reciente estudio (222) ha demostrado que las osteomielitis causadas por bacterias *Gram* negativas se asocian frecuentemente a traumatismos, y en consecuencia, al ser el talón una zona muy expuesta a éstos, es más frecuente que se desarrollen este tipo de infecciones como sugieren los resultados que hemos obtenido.

También se encontraron referencias que relacionaron la localización de las úlceras con el pronóstico de éstas. Se acepta que cuanto más proximal se localiza una úlcera de Pie Diabético, peor es su pronóstico, debido fundamentalmente a la implicación de estructuras fundamentales para la correcta biomecánica del pie y a la complejidad que ello representa, al igual que en el caso de las amputaciones, a la hora de realizar actos quirúrgicos sobre ellas. Pero también se debe a la mayor complejidad para realizar una correcta descarga de las presiones que recibe la zona, al ser el calcáneo el hueso sobre el que recae la tarea fundamental de soportar el peso corporal.

### **Tipo de infección:**

Numerosos estudios de bacteriología en úlceras de Pie Diabético han evidenciado que hay especies bacterianas con una capacidad especial de formar infecciones polimicrobianas; sobre todo al relacionarse con úlceras más

profundas que, *per se*, representan infecciones de mayor gravedad. Es el caso de algunas especies de bacterias *Gram* negativas.

El rango de aparición de infecciones polimicrobianas con bacterias *Gram* negativas observado en la literatura oscila entre el 33,8 % (206) y el 83 % (197, 202) y que en nuestro caso se situó en el 60%.

Existen muchos otros autores que sostienen que hay una clara tendencia a la formación de infecciones monomicrobianas, pero se centran sobre todo en infecciones superficiales, en las que sí existe un predominio de un único patógeno sobre los demás y no en infecciones profundas, en las que existe una actuación sinérgica de varios microorganismos. Es el caso de los estudios de Tirapegui-Sanhueza et al. (208) o el clásico estudio de Gerding et al. (196) que se realizó con muestras para crecimiento de microorganismos anaerobios, y que obtuvieron un porcentaje de aparición de este tipo de infecciones entre el 46%-59% (205), frente al 40% que obtuvimos nosotros en nuestra investigación. A la vista de estos resultados, podemos decir que las infecciones del Pie Diabético son de un carácter mayoritariamente polimicrobiano, en especial cuando existe implicación de bacterias *Gram* negativas.

### **Sensibilidad a los antibióticos:**

Las guías internacionales de tratamiento del Pie Diabético infectado recomiendan establecer una terapia antibiótica empírica por vía oral o intravenosa de forma inicial (los antibióticos tópicos apenas tienen utilidad en el Pie Diabético) (252), para cambiarla al antibiótico guiado por cultivo microbiológico en cuanto sea posible (19, 68, 155, 172, 244, 249). Un meta-análisis de 23 ensayos clínicos realizado por Nelson *et al.* en 2006 (241) concluyó que las evidencias existentes son demasiado débiles para recomendar un agente antimicrobiano en particular.

Por tanto, es preciso realizar un antibiograma a partir del cultivo microbiológico para determinar el agente antimicrobiano más eficaz. No obstante, analizando las características de la úlcera, su localización y su profundidad podemos intuir

qué bacterias pueden estar implicadas en la infección. Y así, recomendar un antibiótico hasta que esté disponible el resultado del antibiograma.

En nuestro estudio, un 85,8% de las bacterias *Gram* positivas mostraron sensibilidad hacia amoxicilina-ácido clavulánico ( $p<0,001$ ) y un 21,1% de las bacterias *Gram* negativas mostraron sensibilidad hacia cotrimoxazol ( $p<0,001$ ). El ciprofloxacino mostró actividad frente a un 55,8% de las especies bacterianas *Gram* negativas ( $p<0,001$ ), pero la alta tasa de resistencias bacterianas que estimula y su pobre actividad frente a *S. aureus* (153, 172) hace que generalmente en la práctica clínica se asocie a otro antibiótico, generalmente clindamicina.

Los antibióticos carbapenémicos son actualmente los más eficaces en infecciones por bacterias *Gram* negativas, con tasas de sensibilidad muy cercanas al 100% (198, 199, 208, 247) mencionando aparte de que son los que inducen un menor ratio de resistencias bacterianas (215). En nuestro estudio obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,017$ ) entre la sensibilidad hacia imipenem entre ambos grupos, *Gram* negativo y *Gram* positivo, ya que en éste último no se obtuvo ningún registro de sensibilidad.

En base a nuestros resultados, recomendamos establecer una pauta antibiótica empírica con amoxicilina-ácido clavulánico cuando sospechemos que la bacteria causal de la infección pertenece al tipo *Gram* positivo, y con cotrimoxazol o en su defecto, con ciprofloxacino asociado a clindamicina cuando la sospecha se centre en el tipo *Gram* negativo. El imipenem se reserva para infecciones amenazantes de la extremidad y su uso se restringe parcialmente al ámbito hospitalario, por lo que en un centro de carácter ambulatorio como la Unidad de Pie Diabético no se emplea de forma habitual.

### **Limitaciones del estudio.**

---

Las limitaciones de este estudio podrían fundamentarse en la posible existencia de un sesgo de selección de la muestra al tratarse de pacientes diabéticos que acuden a la Unidad del Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid para ser sometidos a un exhaustivo

y protocolizado control podológico. En numerosas ocasiones estos pacientes acudieron previamente a sus centros de salud y hospitales de referencia y fueron derivados a la Unidad de Pie Diabético tras haberse instaurado un tratamiento que en la mayoría de las ocasiones fracasó o no dio los resultados esperados.

Además, gran parte de estos pacientes reciben de forma periódica tratamientos con antibióticos y otros fármacos quimioterápicos, bien por infecciones que afectan exclusivamente a sus pies como por otro tipo de infecciones y/o complicaciones asociadas a su enfermedad. Estos hechos podrían haber alterado los resultados de los cultivos microbiológicos realizados en el estudio, a pesar de que se respetó el período mínimo de ventana recomendado para la metabolización del antibiótico.

El diseño del tipo de estudio fue fundamentalmente retrospectivo, lo que pudo influir negativamente en los datos recogidos de las variables clínicas y aquellas relacionadas con la infección. Particularmente especial fue el caso de averiguar el tiempo de evolución de las úlceras, ya que una gran parte de los pacientes acudieron a consulta sin poder precisar la fecha exacta en la que se produjo el inicio de estas lesiones, o no aportando un informe médico en el que se recogiera este dato.

No se incluyeron en el estudio muestras microbiológicas viables para el crecimiento e identificación de especies anaerobias debido a los especiales requerimientos en su obtención y transporte, por lo que muchas infecciones que implicaron a varios microorganismos pudieron haber implicado a alguna especie de crecimiento anaerobio estricto que no fue identificada.

Asimismo, pudieron existir algunas limitaciones de carácter técnico en los procesos de extracción, procesamiento y envío al laboratorio de microbiología de las muestras obtenidas para su estudio. Pudo existir también cierta variabilidad interprofesional, ya que la labor de recogida de muestras microbiológicas puede ser llevada a cabo por todos los profesionales que forman parte de la Unidad de Pie Diabético y no por uno solo de ellos.



## **Fortalezas del estudio.**

---

Durante el desarrollo de nuestro estudio de investigación observamos que éste presentaba una serie de fortalezas.

La primera de ellas es que se realizó en un centro altamente especializado en la atención a pacientes diabéticos ulcerados, los cuales recibieron una atención de alta calidad en periodos de revisión de 48 – 72 horas.

La muestra de nuestro estudio se compone de 201 pacientes diabéticos con úlceras infectadas. Otros estudios componen la muestra también de pacientes o bien sólo de muestras microbiológicas, que pueden haberse obtenido una de cada pacientes o varias de ellas del mismo individuo. En nuestra opinión, este último supuesto proporciona resultados de alta relevancia en cuanto a la microbiología se refiere, pero que no son extrapolables a un ámbito de estudio como el nuestro, en el que es preciso combinar la microbiología con la actividad eminentemente clínico-quirúrgica.

La nuestra es además una muestra representativamente mayor que las que componen otros estudios similares publicados hasta la fecha. Pellizer *et al.* (168) realizaron su estudio con una muestra de 29 pacientes; Senneville *et al.* (162) hicieron lo propio con 76 pacientes (que desarrollaron 81 procesos infecciosos); mientras que los estudios que trabajaron con un mayor número de muestras fueron los de Citron *et al.* (202) con 433 pacientes, en un estudio multicéntrico a nivel nacional en los EEUU y el de Lázaro Martínez *et al.*, (207) con 428 cultivos, que es el estudio que hemos encontrado que más se asemeja al nuestro en cuanto al tamaño muestral. Por tanto, podemos decir que la muestra de nuestro estudio refleja de una forma más fiel las características que presentan los pacientes que pueden acudir día a día a una consulta de Pie Diabético.

Otro dato muy relevante fue que obtuvimos unas frecuencias de aislamiento de bacterias *Gram* positivas y *Gram* negativas muy similares. El tipo *Gram* positivo

representó un 52,7% de los aislamientos, y el tipo *Gram* negativo representó el 47,3% restante.

Esta distribución casi equitativa facilita que nuestros resultados sean de fácil extrapolación a otros ámbitos, hecho que no se produce con estudios que obtuvieron grandes diferencias en cuanto al aislamiento de unas y otras bacterias. Es el caso del estudio de Senneville *et al.* (162), en el cual las bacterias *Gram* positivas fueron responsables del 81,6% de las infecciones, o el de Pellizer *et al.* (168), en el que aparecieron en un 62%. Sí es cierto que hay estudios (202, 217, 243) con unos resultados similares a los nuestros, pero se desarrollaron en sociedades y zonas geográficas con características totalmente distintas a las nuestras.

Aparte, en nuestro estudio elaboramos un perfil microbiológico de las infecciones que afectan a úlceras de Pie Diabético, pero además correlacionamos esos datos con variables que recogieron características clínicas y generales de los pacientes en los que se desarrollaron esas infecciones. La combinación de estos dos aspectos permite no sólo conocer las características microbiológicas de éstas, si no que también facilita la identificación de las asociaciones presentes entre éstas y una o varias características clínicas y/o generales. La mayoría de estudios consultados se centraban únicamente en los aspectos microbiológicos pero no los relacionaban con el aspecto clínico.

Por último, queremos destacar que la cercanía del laboratorio de microbiología permitió ajustar al mínimo posible los plazos de transporte de las muestras obtenidas desde las consultas hasta sus instalaciones. Consecuentemente, la disponibilidad de dichas muestras para su procesamiento y análisis fue inmediata. En resumen, el procedimiento completo de recogida de muestras, transporte, procesamiento y análisis fue realizado en las mejores condiciones disponibles para favorecer así la identificación de los microorganismos causales de la infección.

## **Aportaciones del estudio.**

---

La principal aportación que logramos con nuestro estudio es, en cierto sentido, “desmitificar” las infecciones en úlceras de Pie Diabético causadas por bacterias *Gram* negativas.

Tradicionalmente, se ha pensado que la presencia de estas especies de bacterias en dichas lesiones y otras heridas crónicas generaba un aumento de las complicaciones asociadas a las mismas, principalmente un retraso en el período de cicatrización.

En nuestro estudio se ha evidenciado que un tratamiento estandarizado, consistente en un protocolo de curas locales seriadas asociadas a una antibioterapia guiada mediante cultivo microbiológico, descargas temporales y selectivas de la zona afectada, y en su caso, intervenciones quirúrgicas menores, provoca una homogenización del curso del proceso infeccioso. Este control se logra desde el primer momento en el cual el paciente acude a la consulta de la Unidad de Pie Diabético, al aplicarle de forma inmediata ese protocolo estandarizado.

Si el paciente acude con una pauta antibiótica profiláctica o si existe sospecha de una infección en la úlcera, se recoge una muestra para su posterior análisis microbiológico. Es vital la rápida obtención de su resultado. En nuestro estudio, esa rapidez se tradujo en una transición clara y segura desde la antibioterapia profiláctica (de carácter empírico y en muchas ocasiones totalmente inespecífica) hacia una antibioterapia guiada mediante el cultivo microbiológico (mucho más eficaz al dirigir el espectro antibiótico hacia una especie bacteriana en concreto).

Es más, estos resultados avalan otra aportación que creemos que posee nuestro estudio. Consiste en determinar que los tratamientos antibióticos de carácter empírico son ineficaces si se prolongan en el tiempo, menciono aparte que la proliferación de las resistencias bacterianas a los antibióticos se ha asociado a un uso prolongado de éstos. De ahí la necesidad de la rápida transición hacia una antibioterapia más eficaz. En base a nuestros resultados,

hemos observado que la antibioterapia empírica en nuestro país se realiza fundamentalmente con dos antibióticos: amoxicilina- ácido clavulánico y ciprofloxacino.

La amoxicilina – ácido clavulánico se reveló como un antibiótico al que las bacterias fueron sensibles en un 42,1 % de los antibiogramas, lo que significa que esta eficacia cercana tan sólo al 50% deja desprovisto de potencial terapéutico a 1 de cada 2 tratamientos, revelándose éstos por tanto de una eficacia muy limitada. En los casos en los que se usó ciprofloxacino el porcentaje cae hasta el 25,1%, y la proporción es aún menor, revelándose como una opción de tratamiento válida sólo en 1 de cada 4 casos. Estas cifras ponen de manifiesto que la investigación llevada a cabo en nuestro estudio revela que no sólo es conveniente, sino imperativo, guiar el tratamiento antibiótico de forma completamente específica frente al microorganismo causal de la infección. Este guiado se lleva a cabo de forma sencilla y rápida mediante los antibiogramas obtenidos a partir de muestras microbiológicas, y redundando en un mejor control de la infección que influye de manera decisiva en el pronóstico de estos pacientes.

### **Mejoras y propuestas de nuevas investigaciones.**

---

La importancia de la infección como complicación del síndrome del Pie Diabético obliga a realizar continuas investigaciones en este campo. Los cambios en la naturaleza de la microbiota que afecta a estas lesiones estimulan la investigación y el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y de nuevos antibióticos para su tratamiento.

De cara a futuras investigaciones, creemos conveniente incrementar el tamaño de la muestra de estudio para anular posibles sesgos de selección; así como segmentar los datos según la naturaleza de la muestra microbiológica obtenida, bien sea de exudado, de tejido óseo o de tejido blando, e incorporar nuevas muestras obtenidas por el método de punción-aspiración para el cultivo de microorganismos de metabolismo anaerobio.

En cuanto al papel que pudiera tomar cada especie bacteriana concreta en el proceso infeccioso creemos adecuado analizar las muestras microbiológicas mediante dos vías diferentes pero de forma simultánea. Por un lado, realizando un análisis cualitativo, como tradicionalmente se ha venido haciendo hasta el momento actual, pero también empleando las avanzadas técnicas de análisis cuantitativo o semi-cuantitativo (176).

Mediante estas técnicas es posible determinar el número de unidades formadoras de colonias por gramo de tejido (UFC/gr. tejido), y por tanto, identificar qué especies microbiológicas, bien sean del tipo *Gram* negativo o del tipo *Gram* positivo desarrollan una mayor actividad virulenta con menor número de patógenos, y que por tanto adoptan el protagonismo en la infección (76).

Asimismo, creemos necesario realizar además una estimación de la capacidad de cada especie para presentarse en forma libre (planctónica) o formando colonias de *biofilms* (se estima que hasta un 80% de las infecciones persistentes implican a bacterias en forma de *biofilms*) (189). Numerosas especies (por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*) (249) muestran una especial predisposición a formar este tipo de colonias. En este sentido, es especialmente interesante correlacionar este aspecto con el desarrollo de resistencias bacterianas frente a antibióticos.

Es especialmente relevante en el caso de las bacterias *Gram* negativas, ya que se ha demostrado que los altos niveles de glucosa presentes en los fluidos de las heridas crónicas (entre las cuales se incluyen a las úlceras diabéticas) estimula la producción de diversas sustancias en las bacterias *Gram* negativas, lo que consecuentemente altera la respuesta inmunitaria del huésped y por tanto, lo hacen más susceptible a la infección (164) o a una recurrencia de ésta (262).

La aparición de este fenómeno es causa del fracaso terapéutico de numerosos tratamientos ya desde su inicio al no ser posible identificar esta característica en el momento del diagnóstico microbiológico. Es más, se da el fenómeno de multi-resistencia a antibióticos (218), el cual restringe (unido a las contraindicaciones que presente cada paciente por alergias o insuficiencia renal) las opciones disponibles en el arsenal terapéutico llegado el momento de

instaurar el tratamiento. La identificación de los biofilms y resistencias bacterianas permitiría un mejor guiado del tratamiento antibiótico, además de mejorar la relación entre coste económico y eficacia de estos tratamientos.

## 8. ► Conclusiones

---

## 8. CONCLUSIONES

---

1. Las infecciones por bacterias *Gram* negativas se presentan en frecuencia muy similar a las infecciones por bacterias *Gram* positivas.
2. El perfil microbiológico revela que la bacteria *Gram* positiva más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, y la bacteria *Gram* negativa más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Los pacientes que sufren infecciones causadas por bacterias *Gram* negativas tienen valores medios de glucemia y hemoglobina glicosilada más bajos, y además sufren en mayor proporción antecedentes de retinopatía diabética.
4. Las úlceras infectadas por bacterias *Gram* negativas se asocian a localizaciones más proximales y de mayor profundidad según la escala de clasificación de Wagner y la escala de clasificación de la Universidad de Texas.
5. Las infecciones provocadas por bacterias *Gram* negativas son infecciones con un perfil polimicrobiano más acentuado que las infecciones provocadas por bacterias *Gram* positivas; y sensibles a antibióticos que no son de primera elección terapéutica (ciprofloxacino, cotrimoxazol e imipenem).
6. Las infecciones en úlceras de Pie Diabético producidas por bacterias *Gram* negativas no influyen en el pronóstico comparándolas con las producidas por bacterias *Gram* positivas.



## 9. ► Bibliografía

---

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 Jan;29 Suppl 1:S43-S48.
- (2) James T. History of diabetes. *S Afr Med J* 1970 Dec 12;44(48):1394-5.
- (3) Raghunathan K. History of diabetes from remote to recent times. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 1976 Jul;6(3):167-82.
- (4) Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002 Apr; 23(4):373-8.
- (5) Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2007;7:3H-11H.
- (6) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1047-53.
- (7) Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 1998 Dec;21 Suppl 3:C11-C14.
- (8) Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Diabetes mellitus Tipo 2. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams: Tratado de Endocrinología*. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1537-99.
- (9) Hokkam EN. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. *Prim Care Diabetes* 2009 Nov;3(4):219-24.
- (10) Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol* 2002 Jun; 55(6):657-70.
- (11) Ruíz Ramos M, Escolar Pujolar A, Mayoral Sánchez E, Corral San LF, Fernández Fernández I. Diabetes Mellitus en España: tasas de mortalidad, prevalencia, impacto, costes y desigualdades. *Gac Sanit* 2006 Mar; 20(Suppl 1):15-24.

- (12) González P, Faure E, Del CA. Coste de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc)* 2006 Nov 25; 127(20):776-84.
- (13) Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes Tipo 2 en España: el estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002 Nov;16(6):511-20.
- (14) Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Sep;100(5):335-41.
- (15) Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1995 Mar 1;273(9):712-20.
- (16) Ragnarson TG, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S132-S139.
- (17) Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2000 Sep;18(3):225-38.
- (18) Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia* 2008 Oct;51(10):1826-34.
- (19) Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1725-35.
- (20) Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999 Mar;22(3):382-7.
- (21) King KM. Diabetes: classification and strategies for integrated care. *Br J Nurs* 2003 Nov 13;12(20):1204-10.

- (22) Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997 Aug 1;146(3):214-22.
- (23) Patja K, Jousilahti P, Hu G, Valle T, Qiao Q, Tuomilehto J. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005 Oct;258(4):356-62.
- (24) Adam DJ, Bradbury AW. TASC II document on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 Jan;33(1):1-2.
- (25) Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention. Diabetes Care* 1989 Jan;12(1):24-31.
- (26) Brownlee M, Aiello LP, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJ. Complicaciones de la Diabetes mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams: Tratado de Endocrinología*. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1625-702.
- (27) Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005 Mar 23; 293(12):1501-8.
- (28) Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):44-9.
- (29) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
- (30) Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001 Oct;50(10):2384-9.

- (31) Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, Chaves PM, Gottdiener JS, Heckbert SR, et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study. *Diabet Med* 2007 Aug;24(8):855-63.
- (32) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1435-8.
- (33) Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2007 May;30(5):1305-13.
- (34) Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 2004 Sep 27;164(17):1917-24.
- (35) Nyenwe EA, Razavi LN, Kitabchi AE, Khan AN, Wan JY. Acidosis: the prime determinant of depressed sensorium in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2010 Aug;33(8):1837-9.
- (36) Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 Dec;35(4):725-51, VIII.
- (37) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006 Dec;29(12):2739-48.
- (38) Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). Diabetologia* 1998 Nov;41(11):1263-9.

- (39) Sharma VK, Khadka PB, Joshi A, Sharma R. Common pathogens isolated in diabetic foot infection in Bir Hospital. Kathmandu Univ Med J (KUMJ ) 2006 Jul;4(3):295-301.
- (40) Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. Diabetes Care 1978;1:168-88.
- (41) Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993 Apr;43(4):817-24.
- (42) Boulton AJ. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007 Apr;14(2):141-5.
- (43) Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med 2002 May;19(5):377-84.
- (44) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005 Jan 27;352(4):341-50.
- (45) Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Diabetic peripheral neuropathy. Semin Neurol 1998;18(1):95-104.
- (46) Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. BMJ 2000 Apr 15;320(7241):1062-6.
- (47) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. Diabetes Care 2010; 33(Supplement 1):S11-S61.
- (48) Palma Gamiz JL, Hernández MA, Bertomeu M, V, González-Juanatey JR, López García-Aranda V, Calderón MA, et al. [Diabetes mellitus in

cardiology practice in Spain. Survey by the Working Group on Heart and Diabetes regarding the importance of diabetes mellitus in relation with other cardiovascular diseases]. *Rev Esp Cardiol* 2004 Jul; 57(7):661-6.

- (49) Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(9):969-82.
- (50) Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes* 1991 Oct;40(10):1305-13.
- (51) Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg* 1998 Aug;176(2A Suppl):39S-47S.
- (52) Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990 May;13(5):513-21.
- (53) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008 May;51(5):747-55.
- (54) Andersen CA, Roukis TS. The diabetic foot. *Surg Clin North Am* 2007 Oct;87(5):1149-77.
- (55) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998 May;21(5):855-9.
- (56) Kramer DW, PERILSTEIN PK. Peripheral vascular complications in diabetes mellitus; a survey of 3,600 cases. *Diabetes* 1958 Sep; 7(5):384-7.
- (57) Aragón Sánchez FJ, Lázaro Martínez JL. Atlas de manejo práctico del Pie Diabético. Aragón Sánchez, F.J.; Lázaro Martínez J.L.; 2004.

- (58) Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 2007 Feb;30(2):270-4.
- (59) [Management of diabetic foot infections. Long text. Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise.]. *Med Mal Infect* 2007 Jan;37(1):26-50.
- (60) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):885-910.
- (61) Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
- (62) Cevera JJ, Bolton LL, Kerstein MD. Options for diabetic patients with chronic heel ulcers. *J Diabetes Complications* 1997 Nov;11(6):358-66.
- (63) Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001 Jun; 24(6):1019-22.
- (64) Aragón-Sánchez J, Quintana-Marrero Y, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, et al. Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. *Int J Low Extrem Wounds* 2009 Sep;8(3):141-6.
- (65) Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1992 Mar;152(3):610-6.
- (66) Gulam-Abbas Z, Lutale JK, Morbach S, Archibald LK. Clinical outcome of diabetes patients hospitalized with foot ulcers, Dar es Salaam, Tanzania. *Diabet Med* 2002 Jul;19(7):575-9.



- (67) Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstrom A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. Clin Orthop Relat Res 1998 May;(350):149-58.
- (68) Rich P. Treatment of uncomplicated skin and skin structure infections in the diabetic patient. J Drugs Dermatol 2005 Nov;4(6 Suppl):s26-s29.
- (69) Sohn MW, Stuck RM, Pinzur M, Lee TA, Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. Diabetes Care 2010 Jan;33(1):98-100.
- (70) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1999 Jul;22(7):1036-42.
- (71) Goldenberg S, ALEX M, JOSHI RA, Blumenthal HT. Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. Diabetes 1959 Jul;8(4):261-73.
- (72) Blumenthal HT, Berns AW, Goldenberg S, Lowenstein PW. Etiologic considerations in peripheral vascular diseases of the lower extremity with special reference to diabetes mellitus. Circulation 1966 Jan;33(1):98-106.
- (73) Conrad MC. Large and small artery occlusion in diabetics and nondiabetics with severe vascular disease. Circulation 1967 Jul;36(1):83-91.
- (74) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care 2006 Jun;29(6):1288-93.
- (75) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005 Jan 12;293(2):217-28.
- (76) Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. Clin Infect Dis 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S83-S86.

- (77) Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992 Dec;15(12):1835-43.
- (78) Ledoux WR, Shofer JB, Smith DG, Sullivan K, Hayes SG, Assal M, et al. Relationship between foot type, foot deformity, and ulcer occurrence in the high-risk diabetic foot. *J Rehabil Res Dev* 2005 Sep; 42(5):665-72.
- (79) Hernández Toledo J, Lázaro Martínez JL, Morales Lozano R, González Fernández ML, García-Morales E, Padilla Urrea V. Radiogoniometría en pacientes diabéticos con y sin neuropatía. *Podoscopio* 2010;1(45):724-6.
- (80) Charcot JM. Sur quelques arthropathies qui paraissent dépendre d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. *Arch Phys Norm* 1868;1:161.
- (81) Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteoarthropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May;24 Suppl 1:S62-S65.
- (82) Sohn MW, Stuck RM, Pinzur M, Lee TA, Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(1):98-100.
- (83) Jeffcoate WJ. Abnormalities of vasomotor regulation in the pathogenesis of the acute Charcot foot of diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds* 2005 Sep;4(3):133-7.
- (84) Armstrong DG, Lavery LA. Acute Charcot's arthropathy of the foot and ankle. *Phys Ther* 1998 Jan;78(1):74-80.
- (85) Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005 Jun;22(6):756-61.
- (86) Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Difference in presentation of Charcot osteoarthropathy in type 1 compared with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1235-6.

- (87) Jeffcoate WJ. Abnormalities of vasomotor regulation in the pathogenesis of the acute charcot foot of diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds* 2005 Sep;4(3):133-7.
- (88) Trepman E, Nihal A, Pinzur MS. Current topics review: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2005 Jan;26(1):46-63.
- (89) Eichenholz SN. *Charcot joints*. Springfield (USA): Charles C Thomas Books; 1996.
- (90) Myerson MS, Henderson MR, Saxby T, Short KW. Management of midfoot diabetic neuroarthropathy. *Foot Ankle Int* 1994 May;15(5):233-41.
- (91) Verity S, Sochocki M, Embil JM, Trepman E. Treatment of Charcot foot and ankle with a prefabricated removable walker brace and custom insole. *Foot Ankle Surg* 2008;14(1):26-31.
- (92) Pinzur M. Surgical versus accommodative treatment for Charcot arthropathy of the midfoot. *Foot Ankle Int* 2004 Aug;25(8):545-9.
- (93) Gibbons GW, Wheelock FC, Jr., Hoar CS, Jr., Rowbotham JL, Siembieda C. Predicting success of forefoot amputations in diabetics by noninvasive testing. *Arch Surg* 1979 Sep;114(9):1034-6.
- (94) Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del AM, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):157-62.
- (95) Glover JL, Weingarten MS, Buchbinder DS, Poucher RL, Deitrick GA, III, Fylling CP. A 4-year outcome-based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds. *Adv Wound Care* 1997 Jan;10(1):33-8.
- (96) Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993 Jun;233(6):485-91.

- (97) Calhoun JH, Cantrell J, Cobos J, Lacy J, Valdez RR, Hokanson J, et al. Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. *Foot Ankle* 1988 Dec;9(3):101-6.
- (98) Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002 Nov 1;66(9):1655-62.
- (99) Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001 Jan;24(1):84-8.
- (100) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG. Diabetic Foot Disorders: a clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg* 2006;45(Suppl):2-66.
- (101) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1879-82.
- (102) Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1736-43.
- (103) Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ. Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and ulcer area. *Diabetes Care* 2007 Mar;30(3):660-3.
- (104) Weingarten MS, Papazoglou E, Zubkov L, Zhu L, Vorona G, Walchack A. Measurement of optical properties to quantify healing of chronic diabetic wounds. *Wound Repair Regen* 2006 May;14(3):364-70.
- (105) European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Wound Bed Preparation in Practice*. London: MEP Ltd: 2004.
- (106) Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996 Jul;183(1):61-4.

- (107) Han P, Ezquerro R. Diabetic foot wound care algorithms. J Am Podiatr Med Assoc 2002 Jun;92(6):336-49.
- (108) Turner TD. A look at wound dressings. Health Soc Serv J 1979 May 4;89(4640):529-31.
- (109) Turner TD. Wound management product selection. J Sterile Serv Manage 1985 Apr;2(6):3-6.
- (110) Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. Diabet Med 2007 Mar; 24(3):280-8.
- (111) Fernández Ospina NH, Jiménez GS, Carrascosa RE, García ME, Lázaro Martínez JL. [Activated carbon and silver biocide dressings for diabetic foot. A descriptive analysis]. Rev Enferm 2009 Jan;32(1):8-12.
- (112) Bergin SM, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD005082.
- (113) Lázaro-Martínez JL, March García JR, Torres de Castro OG, Segovia Gómez T, Guadalix Hidalgo G. Guía de tratamiento del Pie Diabético con Terapia de Presión Negativa. Ibergraficas S.A.; 2007.
- (114) European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Topical Negative Pressure in wound management*. London: MEP Ltd: 2007.
- (115) Chantelau E. Negative pressure therapy in diabetic foot wounds. Lancet 2006 Mar 4;367(9512):726-7.
- (116) Dyson M. Adjuvant therapies: ultrasound, laser therapy, electrical stimulation, hyperbaric oxygen and negative pressure therapy. In: Morison MJ, Ovington LG, Wilkie K, editors. Chronic Wound Care: A problem-based learning approach. London: Mosby Ed.; 2005. p. 129-59.

- (117) Xu L, McLennan SV, Lo L, Natfaji A, Bolton T, Liu Y, et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007 Feb; 30(2):378-80.
- (118) Documento de Consenso CONUEI. Conferencia Nacional de Consenso sobre Ulceras de la Extremidad Inferior. Barcelona: 2009.
- (119) Ha VG, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes Care* 2003 Oct;26(10):2848-52.
- (120) Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):551-4.
- (121) Armstrong DG, Stacpoole-Shea S. Total contact casts and removable cast walkers. Mitigation of plantar heel pressure. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999 Jan;89(1):50-3.
- (122) Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Sep;100(5):360-8.
- (123) Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001 Jun;24(6):1019-22.
- (124) Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):555-9.
- (125) Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, Sganzeroli A, Curci V, Vailati W, et al. Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1419-23.

- (126) Paton J, Bruce G, Jones R, Stenhouse E. Effectiveness of insoles used for the prevention of ulceration in the neuropathic diabetic foot: a systematic review. *J Diabetes Complications* 2009 Oct 22.
- (127) Hutchins S, Bowker P, Geary N, Richards J. The biomechanics and clinical efficacy of footwear adapted with rocker profiles--evidence in the literature. *Foot (Edinb )* 2009 Sep;19(3):165-70.
- (128) Coleman WC. Shoe gear for the insensitive foot. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1987;4(2):459-70.
- (129) Ollendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, Friedman M, Cooper T, Bittoni M, et al. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998 Aug;21(8):1240-5.
- (130) Slater RA, Hershkowitz I, Ramot Y, Buchs A, Rapoport MJ. Reduction of digital plantar pressure by debridement and silicone orthosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 Dec;74(3):263-6.
- (131) Frykberg RG, Bevilacqua NJ, Habershaw G. Surgical off-loading of the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Sep;100(5):369-84.
- (132) DeValentine S, Fredenburg M, Loretz L. Infections of the Diabetic Foot. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1987 Apr;4(2):395-412.
- (133) Nielson DL, Ali Y. Diabetic foot infections: time to change the prognostic concept. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009 Sep;99(5):454-8.
- (134) White RJ, Cooper R, Kingsley A. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials. *Br J Nurs* 2001; 10:563-78.
- (135) Barberán J. Infecciones en el pie diabético: importancia de las resistencias bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(6):315-6.
- (136) Edmonds ME. The diabetic foot, 2003. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 May;20 Suppl 1:S9-S12.

- (137) Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003 Feb;26(2):510-3.
- (138) Darouiche RO, Landon GC, Klima M, Musher DM, Markowski J. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med* 1994 Apr 11;154(7):753-8.
- (139) Boulton AJ, Meneses P, Ennis WJ. Diabetic foot ulcers: A framework for prevention and care. *Wound Repair Regen* 1999 Jan;7(1):7-16.
- (140) Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Pract* 2007 Nov;61(11):1931-8.
- (141) Unger RF, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Williams RH, Wilson JD, Foster D.W., editors. *Williams textbook of Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company; 1992. p. 1255-333.
- (142) Smith AJ, Daniels T, Bohnen JM. Soft tissue infections and the diabetic foot. *Am J Surg* 1996 Dec;172(6A):7S-12S.
- (143) Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL, Walker SC. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997 Jul;87(7):321-6.
- (144) Wilson RM, Reeves WG. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol* 1986 Feb;63(2):478-84.
- (145) Wilson RM. Neutrophil function in diabetes. *Diabet Med* 1986 Nov;3(6):509-12.
- (146) Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999 Dec;26(3-4):259-65.
- (147) European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Hard to Heal Wounds: a holistic approach*. London: MEP Ltd: 2008.



- (148) Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001 Sep 1;33 Suppl 2:S84-S93.
- (149) Gardner SE, Hillis S, Frantz R. Clinical Signs of Infection in Diabetic Foot Ulcers With High Microbial Load. Biol Res Nurs 2009 Jan 14.
- (150) Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am J Surg 2004 May;187(5A):25S-8S.
- (151) Heggens JP. Defining infection in chronic wounds: methodology. J Wound Care 1998 Oct;7(9):452-6.
- (152) World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Diagnóstico y heridas. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd, 2008.
- (153) Joseph WS. Classification of diabetic foot infections. Cutis 2004 May;73(5 Suppl):20-2.
- (154) Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. Curr Clin Top Infect Dis 1994;14:1-22.
- (155) Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S104-S114.
- (156) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007 Feb 15;44(4):562-5.
- (157) Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. Foot Ankle Int 1997 Nov;18(11):716-22.
- (158) Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. J Foot Ankle Surg 2000 Jul;39(4):253-7.

- (159) Lipsky BA, Polis AB, Lantz KC, Norquist JM, Abramson MA. The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: a prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound Repair Regen* 2009 Sep;17(5):671-7.
- (160) Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995 Mar 1;273(9):721-3.
- (161) Davies CE, Hill KE, Newcombe RG, Stephens P, Wilson MJ, Harding KG, et al. A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs. *Wound Repair Regen* 2007 Jan;15(1):17-22.
- (162) Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 1;42(1):57-62.
- (163) Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 1996 Nov 11;156(20):2373-8.
- (164) Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001 Apr;14(2):244-69.
- (165) Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004 Jul;21(7):705-9.
- (166) Levine NS, Lindberg RB, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. The quantitative swab culture and smear: A quick, simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wounds. *J Trauma* 1976 Feb;16(2):89-94.

- (167) Gardner SE, Frantz RA, Saltzman CL, Hillis SL, Park H, Scherubel M. Diagnostic validity of three swab techniques for identifying chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2006 Sep;14(5):548-57.
- (168) Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 2001 Oct;18(10):822-7.
- (169) Parvez N, Dutta P, Ray P, Shah VN, Prakash M, Khandelwal N, et al. Microbial profile and utility of soft tissue, pus, and bone cultures in diagnosing diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther* 2012 Aug;14(8):669-74.
- (170) Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 1978 Jun 30;239(26):2772-5.
- (171) Gottlieb T, Atkins BL, Shaw DR. 7: Soft tissue, bone and joint infections. *Med J Aust* 2002 Jun 17;176(12):609-15.
- (172) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012 Jun; 54(12):e132-e173.
- (173) de Alcalá Martínez Gómez D, Guirao Garriga X, Blanes Mompó I, Lozano Sánchez F, Barberán J, García Rodríguez JA, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20(1):77-92.
- (174) Burillo A, Moreno A, Salas C. [Microbiological diagnosis of infections of the skin and soft tissues]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007 Nov;25(9):579-86.
- (175) Bill TJ, Ratliff CR, Donovan AM, Knox LK, Morgan RF, Rodeheaver GT. Quantitative swab culture versus tissue biopsy: a comparison in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2001 Jan;47(1):34-7.

- (176) Ratliff C, Rodeheaven G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds* 2002;14:329-33.
- (177) Lipsky BA. Diabetic foot infections: microbiology made modern? Array of hope. *Diabetes Care* 2007 Aug;30(8):2171-2.
- (178) Redkar R, Kalns J, Butler W, Krock L, McCleskey F, Salmen A, et al. Identification of bacteria from a non-healing diabetic foot wound by 16 S rDNA sequencing. *Mol Cell Probes* 2000 Jun;14(3):163-9.
- (179) Sotto A, Richard JL, Jourdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne JP. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007 Aug;30(8):2051-6.
- (180) Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006 Jun;23(6):649-53.
- (181) Embil JM. The management of diabetic foot osteomyelitis. *The Diabetic Foot* 2000;3:76-84.
- (182) Embil JM, Wiens JL, Oppenheimer M, Trepman E. Foot ulcer and osteomyelitis. *CMAJ* 2006 Jan 3;174(1):35-6.
- (183) Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009 Jan;39(1):52-65.
- (184) Knottnerus JA, van WC, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002 Feb 23;324(7335):477-80.
- (185) Knottnerus JA, van WC, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures (II). *BMJ* 2002 Feb 23;324(7335):481-85.

- (186) European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd: 2005.
- (187) Hurlow J, Bowler PG. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series. *Ostomy Wound Manage* 2009 Apr;55(4):38-49.
- (188) James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008 Jan;16(1):37-44.
- (189) Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K, Jensen PO, Madsen KG, Phipps R, Kroghfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008 Jan;16(1):2-10.
- (190) Schierle CF, De la GM, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. *Wound Repair Regen* 2009 May;17(3):354-9.
- (191) Ammons MC, Ward LS, Fisher ST, Wolcott RD, James GA. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of *Pseudomonas aeruginosa* treated with lactoferrin and xylitol. *Int J Antimicrob Agents* 2009 Mar;33(3):230-6.
- (192) Cowan T. Biofilms and their management: implications for the future of wound care. *J Wound Care* 2010 Mar;19(3):117-20.
- (193) Davis SC, Martinez L, Kirsner R. The diabetic foot: the importance of biofilms and wound bed preparation. *Curr Diab Rep* 2006 Dec;6(6):439-45.
- (194) Prescott LM. Microbiology. 5th ed. London: McGraw Hill Companies; 2002.
- (195) Motta RN, Oliveira MM, Magalhaes PS, Dias AM, Aragao LP, Forti AC, et al. Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase-producing

- strains of Enterobacteriaceae isolated from diabetes foot infections in a Brazilian diabetic center. *Braz J Infect Dis* 2003 Apr;7(2):129-34.
- (196) Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995 Jun;20 Suppl 2:S283-S288.
- (197) Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1995 Jan; 34(1):61-4.
- (198) Elguera Falcón F, Solís Villanueva J, Neyra Arizmendiz L. Estudio bacteriológico de pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Intern* 2006;19(1):5-9.
- (199) Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2007 Feb;40(1):39-44.
- (200) Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 2008 Apr;51(2):204-8.
- (201) Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA. Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes Complications* 2005 May;19(3):138-41.
- (202) Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007 Sep;45(9):2819-28.
- (203) Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2002 May 16; 2:8.
- (204) Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of

185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. Diabetologia 2008 Nov; 51(11):1962-70.

- (205) de Alcalá Martínez Gómez D, Ramírez Almagro C, Campillo Soto A, Morales Cuenca G, Pagán Ortiz J, Aguayo Albasini JL. Infecciones del Pie Diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27(6):317-21.
- (206) Esposito S, Leone S, Noviello S, Fiore M, Ianniello F, Felaco FM, et al. Foot infections in diabetes (DFIs) in the out-patient setting: an Italian multicentre observational survey. Diabet Med 2008 Aug; 25(8):979-84.
- (207) Lázaro Martínez JL, Martínez Marín S, Sánchez Ríos JP, García Morales E, Ramos Blanco L, Martínez de Jesús F. Estudio retrospectivo descriptivo de los resultados de cultivos microbiológicos en infecciones de úlceras de Pie Diabético. Podol Clin 2005; 6(6):198-203.
- (208) Tirapegui-Sanhueza FA, Davanzo Castillo CA, Croro Valle EC, Velásquez A. Gérmenes encontrados en pacientes con pie diabético en el Hospital Naval de Talcahuano en el período 2002-2004. CIMEL 2005;10(1):23-8.
- (209) Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. Arch Intern Med 1986 Oct;146(10):1935-40.
- (210) Yoga R, Khairul A, Sunita K, Suresh C. Bacteriology of diabetic foot lesions. Med J Malaysia 2006 Feb; 61 Suppl A: 14-6.
- (211) Aragón-Sánchez FJ, Lázaro Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, Quintana-Marrero Y, Cabrera-Galván JJ. Clinical significance of the isolation of *Staphylococcus epidermidis* from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. Diabetic Foot & Ankle 2010;1:5418-DOI: 10.3402/dfa.v1i0.5418.

- (212) Galkowska H, Podbielska A, Olszewski WL, Stelmach E, Luczak M, Rosinski G, et al. Epidemiology and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in patients with diabetic foot ulcers: focus on the differences between species isolated from individuals with ischemic vs. neuropathic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 May; 84(2):187-93.
- (213) Cabeza-De-Vaca F, Macias AE, Álvarez JA, Cuevas A, Ramírez AJ, Ramírez WA, et al. [Diabetic foot microbiology through biopsy cultures]. *Rev Invest Clin* 2009 Jul;61(4):281-5.
- (214) Viswanathan V, Jasmine JJ, Snehalatha C, Ramachandran A. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India* 2002 Aug;50:1013-6.
- (215) Akhtar N. Hospital acquired infections in a medical intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010 Jun;20(6):386-90.
- (216) Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. Pathogens Isolated from Deep Soft Tissue and Bone in Patients with Diabetic Foot Infections. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2008;98(4):290-5.
- (217) Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1727-32.
- (218) Shankar EM, Mohan V, Premalatha G, Srinivasan RS, Usha AR. Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India. *Eur J Intern Med* 2005 Dec;16(8):567-70.
- (219) Tiwari S, Pratyush DD, Dwivedi A, Gupta SK, Rai M, Singh SK. Microbiological and clinical characteristics of diabetic foot infections in northern India. *J Infect Dev Ctries* 2012 Apr;6(4):329-32.



- (220) Pathare NA, Bal A, Talvarkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol* 1998 Oct;41(4):437-41.
- (221) Oni AA, Ogunkunle MO, Oke AA, Bakare RA. Pattern of gram negative rods bacteraemia in diabetic patients in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2000 Sep;29(3-4):207-10.
- (222) Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Gram-negative diabetic foot osteomyelitis: risk factors and clinical presentation. *Int J Low Extrem Wounds* 2013 Mar;12(1):63-8.
- (223) Kessler L, Piemont Y, Ortega F, Lesens O, Boeri C, Averous C, et al. Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabet Med* 2006 Jan;23(1):99-102.
- (224) Brook I, Finegold SM. Aerobic and anaerobic bacteriology of cutaneous abscesses in children. *Pediatrics* 1981 Jun;67(6):891-5.
- (225) Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of infection after trauma. *Am J Emerg Med* 1998 Oct;16(6):585-91.
- (226) Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996 Nov;224(5):672-83.
- (227) Chaves Sánchez F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(Supl 2):4-12.
- (228) Embil JM, Trepman E. Microbiological evaluation of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 1;42(1):63-5.
- (229) Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999 Sep;16(9):767-71.

- (230) Tentolouris N, Petrikkos G, Vallianou N, Zachos C, Daikos GL, Tsapogas P, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol Infect* 2006 Feb;12(2):186-9.
- (231) Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 2010 Oct 1; 70(14):1785-97.
- (232) Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Cabrera-Galván JJ, et al. Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med* 2009 May;26(5):552-5.
- (233) Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia* 2010 Sep 11.
- (234) Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010;9:2.
- (235) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999 Sep;29(3):595-607.
- (236) Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996 Feb;13(2):156-9.
- (237) Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Pract* 2007 Nov;61(11):1931-8.

- (238) Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000 Sep; 16 Suppl 1:S42-S46.
- (239) de Alcalá Martínez Gómez D. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Cir Esp* 2004;76(1):9-15.
- (240) Ha VG, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes Care* 1996 Nov;19(11):1257-60.
- (241) Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006 Apr;23(4):348-59.
- (242) O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001 Jan;88(1):4-21.
- (243) Cetin M, Ocak S, Kuvandik G, Aslan B. Comparison of bacterial isolates cultured from hemodialysis patients and other patients with diabetic foot and their antimicrobial resistance. *Ren Fail* 2007;29(8):973-8.
- (244) Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008 Mar;19(2):173-84.
- (245) Edmonds M. The treatment of diabetic foot infections: focus on ertapenem. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:949-63.
- (246) Ng LS, Kwang LL, Yeow SC, Tan TY. Anaerobic culture of diabetic foot infections: organisms and antimicrobial susceptibilities. *Ann Acad Med Singapore* 2008 Nov;37(11):936-9.
- (247) Orrett FA. Resistance patterns among selective Gram-negative bacilli from an intensive care unit in Trinidad, West Indies. *Saudi Med J* 2004 Apr;25(4):478-83.

- (248) Tascini C, Piaggese A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, et al. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Oct;94(1):133-9.
- (249) Nelson SB. Management of diabetic foot infections in an era of increasing microbial resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2009 Sep;11(5):375-82.
- (250) Percival SL, Woods E, Nutekpor M, Bowler P, Radford A, Cochrane C. Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. *Ostomy Wound Manage* 2008 Mar;54(3):30-40.
- (251) Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* 2005 May;60(1):1-7.
- (252) Brem H, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004 May;187(5A):1S-10S.
- (253) Falabella AF. Debridement and wound bed preparation. *Dermatol Ther* 2006 Nov;19(6):317-25.
- (254) Chen CE, Ko JY, Fong CY, Juhn RJ. Treatment of diabetic foot infection with hyperbaric oxygen therapy. *Foot Ankle Surg* 2010 Jun;16(2):91-5.
- (255) Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A, et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006 Nov;15(10):457-9.
- (256) Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):998-1003.
- (257) Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic

chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003 Aug;26(8):2378-82.

- (258) Boulton AJ. Hyperbaric oxygen in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Curr Diab Rep* 2010 Aug;10(4):255-6.
- (259) Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop* 2009 Apr;33(2):441-6.
- (260) Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, Naharci I, Ozturk C, Ilbasimis S, et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. *Endokrynol Pol* 2010 May;61(3):275-9.
- (261) Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL, Sr., Armstrong DG. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Sep;100(5):401-5.
- (262) Vijay V, Narasimham DV, Seena R, Snehalatha C, Ramachandran A. Clinical profile of diabetic foot infections in south India--a retrospective study. *Diabet Med* 2000 Mar;17(3):215-8.
- (263) Yong R, Karas TJ, Smith KD, Petrov O. The durability of the Semmes-Weinstein 5.07 monofilament. *J Foot Ankle Surg* 2000 Jan;39(1):34-8.
- (264) Baker N, Murali-Krishnan S, Rayman G. A user's guide to foot screening. Part 1: Peripheral neuropathy. *Diabetic Foot* 2005;8(1):28-37.
- (265) Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1549-54.
- (266) Lavery LA, Harkless LB, Felder-Johnson K, Mundine S. Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 1994 Jan;33(1):91-7.

- (267) Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998 Jan 26;158(2):157-62.
- (268) Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998 Feb 9;158(3):289-92.
- (269) Baker N, Murali-Krishnan S, Fowler D. A user's guide to foot screening. Part 2: Peripheral arterial disease. *Diabetic Foot* 2005;8(2):58-70.
- (270) Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):147-51.
- (271) Biotteau E, Mahe G, Rousseau P, Leftheriotis G, Abraham P. Transcutaneous oxygen pressure measurements in diabetic and non-diabetic patients clinically suspected of severe limb ischemia: a matched paired retrospective analysis. *Int Angiol* 2009 Dec;28(6):479-83.
- (272) Sharma A, Scammell BE, Fairbairn KJ, Seagrave MJ, Game FL, Jeffcoate WJ. Prevalence of calcification in the pedal arteries in diabetes complicated by foot disease. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):e66.
- (273) Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia* 2009 Dec;52(12):2478-88.

## 10. ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

**TÍTULO:** Las bacterias *Gram* negativas y su influencia en la cicatrización de úlceras de Pie Diabético.

**CENTRO:** Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:** El principal propósito de esta investigación es analizar el comportamiento de las bacterias *Gram* negativas en la cicatrización de úlceras infectadas, mediante el análisis comparativo de las características clínicas y generales respecto a infecciones producidas por bacterias *Gram* positivas.

**PROCEDIMIENTO:** Si usted decide prestarse voluntario para la investigación no se le llevará a cabo ninguna actuación especial, ya que todos los procedimientos necesarios para la recogida de la información necesaria se encuentran englobados en el protocolo habitual de consultas de la Unidad de Pie Diabético. Se recogerán datos demográficos (edad, sexo) y clínicos de su historial (tipo y evolución de diabetes, antecedentes, tratamientos) y se le practicarán exploraciones neurológicas y vasculares totalmente inocuas para usted. Asimismo, se le recogerá una muestra microbiológica para su posterior cultivo e identificación de la infección que presenta, lo que facilitará su tratamiento.

Estos procedimientos no implican riesgos adicionales en su tratamiento. Toda la información recogida a partir de sus datos será tratada de forma exclusivamente confidencial, de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD 15/1999, de 13 de diciembre) y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

**COSTES Y COMPENSACIONES:** No existe ningún coste adicional por participar en esta investigación ni ningún tipo de remuneración por participar en ella.

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_ con

DNI \_\_\_\_\_ y nacido en \_\_\_\_\_ el \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 19 \_\_\_\_

- ❖ He leído, comprendido y recibido copia impresa de este consentimiento informado.
- ❖ He podido hacer cuantas preguntas me surgieron acerca de la participación y desarrollo de esta investigación.
- ❖ He hablado con D. Javier Hernández Toledo, investigador responsable de la investigación.
- ❖ Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria y que no recibiré ningún tipo de compensación.

Fdo: paciente o representante legal.

Fdo: Javier Hernández Toledo

En Madrid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_



## 11. ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nº Historia:

Fecha nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: V    M

Tipo de diabetes: \_\_\_\_\_

Evolución: \_\_\_\_\_

Glucemia: \_\_\_\_\_mg/Dl.

HBA1c: \_\_\_\_\_%

ACV: Sí ☐ No ☐

Nefropatía diabética: Sí ☐ No ☐

Retinopatía diabética:    Sí ☐ No ☐

Afectación MSW: Sí ☐ No ☐

Afectación biotensiómetro: Sí ☐ No ☐

Pulsos palpables: Sí ☐ No ☐

ITB: \_\_\_\_\_    TcPO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_mmHg.

Clasificación de Wagner: \_\_\_\_\_

Clasificación de Texas: \_\_\_\_\_

Tipo de úlcera: Neuropática ☐    Neurosiquémica ☐

Fecha de recogida de la muestra: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Tipo de muestra:    Exudado ☐

Tej. Óseo ☐

Tej. Blando ☐

Localización:

Tratamiento ATB previo: Sí ☐ No ☐

Tipo de infección: Monomicrobiana ☐    Polimicrobiana ☐

Nº de bacterias aisladas: \_\_\_\_\_

Especies: \_\_\_\_\_

Tipo Gram:    Positivo ☐

Negativo ☐

Antibiograma: \_\_\_\_\_

Solución del proceso:    Curas ☐    Cirugía ☐    Derivación ☐

Fecha de cicatrización: \_\_/\_\_/\_\_\_\_    Duración tto.: \_\_\_\_\_